06

CUM LAUDE

Epidemologia de les neoplàsies limfoides a les comarques de Tarragona, 1980-2004

Josep Gumà Padró

[publicacions] urv

Epidemologia de les neoplàsies limfoides a les comarques de Tarragona, 1980-2004

CUM LAUDE, 6

La col·lecció CUM LAUDE té com a objectiu editar les millors tesis doctorals en llengua catalana de la Universitat Rovira i Virgili. S'emmarca dins del Pla de política lingüística i pretén estimular l'ús de la llengua catalana en la redacció de les tesis, i prestigiar el català com a llengua de ciència i de recerca.

Aquesta col·lecció neix de la convocatòria d'edició de tesis doctorals en llengua catalana impulsada per la Comissió de Política Lingüística de la Universitat Rovira i Virgili.

¶ Aquesta editorial és membre de la Xarxa Vives i de l'UNE, fet que garanteix la difusió i comercialització de les seves publicacions a escala estatal i internacional.

Epidemologia de les neoplàsies limfoides a les comarques de Tarragona, 1980-2004

Josep Gumà Padró

[publicacions] urv

Tarragona, 2012

Aquesta tesi doctoral, dirigida pel doctor Joan Lluís Borràs Balada, va ser presentada al Departament de Medicina i Cirurgia de la Universitat Rovira i Virgili el 2010 i va obtenir la menció de *cum laude*.

Edita:
Publicacions URV

1a edició: Juny del 2012
ISBN: 978-84-695-3924-8

Dipòsit legal: T-935-2012

Publicacions de la Universitat Rovira i Virgili:
Av. Catalunya, 35 - 43002 Tarragona
Tel. 977 558 474
www.urv.cat/publicacions
publicacions@urv.cat

Aquesta edició ha estat possible gràcies a un ajut del Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya.

A la Violeta, la Maria i la Nieves

A la meva mare

A l'avi Ton

Índex

Índex de figures

Índex de taules

Índex d'abreviacions

%DCO: percentatge de *Death Certificate Only*

%M/I: quocient mortalitat/incidència

%SE: percentatge sense edat coneguda

%VH: percentatge de verificació histològica

ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina

ADN: àcid desoxiribonucleic

BEACOPP: bleomicina, etoposid, adriamicina, ciclofosfamida, oncovin, procarbazina, prednisona

BED: butlletes estadístiques de defunció

CHM-I: complex d'histocompatibilitat major I

CHM-II: complex d'histocompatibilitat major II

CHOP: ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, oncovin, prednisona

CHOP-R: ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, oncovin, prednisona, rituximab

CIE-10: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la salud (desena edició)

CIE-9: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (novena edició)

CIFC: *Cancer Incidence in Five Continents*

CM: cel·lularitat mixta

CVP: ciclofosfamida, vinvristina, prednisona

CVP-R: ciclofosfamida, vinvristina, prednisona, rituximab

DL: depleció limfocitària

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EN: esclerosi nodul·lar

ENCR: European Network Cancer Registries

EORTC: European Organization for Research and Treatment on Cancer

ESMO: European Society for Medical Oncology

FCR: fludarabina, ciclofosfamida, rituximab

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

FUNCA: Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer

GHSG: German Hodgkin Study Group

H/RS: Hodgkin/Reed-Sternberg

HHV-8: human herpes virus-8

HHV-7: human herpes virus-7

HTLV-1: human T-cell lymphotrophic virus 1

Hyper-CVAD: ciclofosfamida, metotrexat, MESNA, doxorubicina, vincristina, dexametasona, citarabina,

IACR: International Association of Cancer Registries

IARC: International Agency for Research on Cancer

IC95%: interval de confiança del 95%

ICD-10: International Classification of Diseases 10

ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology

ICD-O-1: International Classification of Diseases for Oncology 1

ICD-O-2: International Classification of Diseases for Oncology 2

ICD-O-3: International Classification of Diseases for Oncology 3

IgA: immunoglobulina A

IgG: immunoglobulina G

IgM: immunoglobulina M

IgVH: regió variable de la cadena pesada de les immunoglobulines

ILSG: International Lymphoma Study Group

INE: Institut Nacional d'Estadística

IPI: International Prognostic Index

ISS: International Staging System

LBDCG: limfoma B difús de cèl·lules grans

LCG-PM: limfoma de cèl·lules grans primari mediastínic

LDH: lactat-deshidrogenasa

LH: limfoma de Hodgkin

LLA: leucèmia limfàtica aguda

LLC: leucèmia limfàtica crònica

LLCP: limfoma limfocític de cèl·lules petites

LMA: leucèmia mieloide aguda

LMC: leucèmia mieloide crònica

LNH: limfoma no hodgkinià

LZM: limfoma de la zona del mantell

MALT: Mucose Associated Lymphoid Tissue

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

MM: mieloma múltiple

MNI: mononucleosi infecciosa

MOPP: mecloretamina, oncovin, procarbazina, prednisona

N: nombre de casos

NK: natural killer

NPCR: National Program of Cancer Registries

Obs.: observada

OMS: Organització Mundial de la Salut

PAC: percentatge anual de canvi

PL: predomini limfocític

QT: quimioteràpia

RCT: Registre de Càncer de Tarragona

REAL: Revisted European and American Lymphoma

Rel.: relativa

RR: risc relatiu

RT: radioteràpia

RT-IF: radioteràpia del camp afectat (*involved field*)

SAI: *sans autre information*

SDF-1: stromal cell-derived factor 1

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

SNC: sistema nerviós central

Sv: Sievers

SV40: simian virus-40

SWOG: Southwest Oncology Study Group

TA: taxa ajustada

TAC: taxa acumulada

TC: tomografia computada

TAC74: taxa acumulada als 74 anys

TARGA: tractament antiretroviral de gran activitat

TB: taxa bruta

TEE: taxa específica per edat

EUA: Estats Units d'Amèrica

VEB: virus d'Epstein-Barr

VHC: virus de l'hepatitis C

VIH: virus de la immunodeficiència humana

VMCP/VBAP: vincristina, melfalan, ciclofosfamida, prednisona/vincristina, BCNU (carmustina), adriamicina, prednisona

VSG: velocitat de sedimentació globular

WHO: World Health Organization

ZAP-70: Zeta chain associated protein 70

Agraïments

Al meu amic Joan Borràs, director d'aquesta tesi i mestre en l'ofici de fer de metge. Perquè creu en allò que fa i hi fa creure als altres. Perquè amb ell la ciència es revesteix d'humanisme i esdevé un bé al servei del poble.

A Jaume Galceran, director de la FUNCA, per fer de l'epidemiologia del càncer una ciència a l'abast dels metges no epidemiòlegs. Perquè en tots els anys que fa que el conec, mai he tingut un no. Sense la seva amistat i el seu rigor científic aquest treball no hagués estat possible.

A Alberto Ameijide, per la contribució i assessorament en el tractament estadístic de les dades, per la seva paciència i perquè amb ell tot sembla senzill.

A Sandra Cabré, perquè ha tingut cura de l'edició. Em resulta inimaginable aquesta tesi sense tenir la persona més endreçada del món a la vora.

A tots els companys de l'Àrea d'Oncologia: metges, psicòlegs, personal d'infermeria, tècnics i auxiliars, perquè mentre jo escrivia ells seguien fent més fàcil la vida dels malalts.

A Irene Balada, a Mònica Barrientos i a tot el grup de secretàries de l'Àrea d'Oncologia per la seva comprensió i ajuda durant tants anys, i, especialment, en aquests darrers mesos.

A tots els metges implicats en el diagnòstic i tractament de les neoplàsies limfoides: hematòlegs, radiòlegs i patòlegs, especialment al doctor Tomàs Álvaro del Comitè d'Hematopatologia de l'Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, que amb el seu entusiasme i saviesa em va ensenyar el camí del microscopi al pacient.

A David Ortega, per la seva ajuda en la revisió lingüística del text.

A la FUNCA, centre on està ubicat el Registre de Càncer de Tarragona i on he dut a terme la tasca investigadora d'aquesta tesi.

A l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, on m'he fet gran com a persona i com a metge, i que ha estat casa meva durant mitja vida.

A la Lliga Contra el Càncer de les Comarques de Tarragona, pel seu suport al registre de càncer, que és la base d'aquest treball.

Capítol 1. Introducció

1. Introducció

1.1 Epidemiologia de les neoplàsies limfoides

Les neoplàsies hematològiques es poden classificar, bàsicament, en dos grups: les que s'originen a partir de limfòcits o dels seus precursors, anomenades *neoplàsies limfoides*, i les que s'originen de precursors mieloides o neoplàsies mieloides. Dins del grup de les neoplàsies limfoides, que són l'objecte del present treball, es poden distingir des del punt de vista epidemiològic i clinicoterapèutic cinc entitats bàsiques: el limfoma de Hodgkin, els limfomes no hodgkinians, el mieloma múltiple, la leucèmia limfàtica aguda i la leucèmia limfàtica crònica. Totes aquestes comparteixen un origen comú quant a l'estirp cel·lular d'origen, que és el limfòcit en algun dels seus diferents estadis maduratius. Des de la cèl·lula precursora, en el cas de la leucèmia limfàtica aguda, fins a la més diferenciada i efectora en el mieloma múltiple hi ha tot un ventall d'entitats neoplàsiques limfoides.

La separació entre limfomes, leucèmies i mieloma pot ser arbitrària i artificial des del punt de vista immunofenotípic i citogenètic, però clínicament útil, ja que cadascun d'aquests grups comparteix abordatges terapèutics similars.

En l'estudi de les neoplàsies limfoides, hi ha hagut històricament tres protagonistes principals: els patòlegs, els clínics i els epidemiòlegs. La visió que cadascun d'aquests col·lectius ha tingut dels limfomes ha canviat al llarg dels darrers quaranta anys. En general, el patòleg ha anat per davant quant al coneixement de la biologia tumoral limfoide, mentre que el clínic, durant els anys setanta i vuitanta, reclamava una

classificació dirigida a entitats amb abordatges terapèutics similars, fugint d'altres especificacions sense rellevància en la pràctica assistencial. Per la seva part, l'epidemiòleg quedava a l'expectativa dels canvis taxonòmics freqüents que se succeïen en aquesta època i preferia continuar utilitzant les classificacions antigues a l'espera d'un consens. Al principi de la dècada dels noranta, el coneixement de la patologia limfoide havia evolucionat enormement gràcies a les tècniques d'immunohistoquímia i de biologia molecular de mans dels patòlegs. Entre tant, els clínics havien sofert un canvi qualitatiu essencial: l'especialització quant a la patologia neoplàsica hematològica. Així, la major part de professionals que es dedicaven a tractar patologia limfoide ho feien de manera gairebé exclusiva, ja sigui des del camp de l'hematologia clínica com de l'oncologia mèdica i radioteràpica. Arribat a aquest punt d'especialització, els clínics tenien prou coneixement de la biologia de la cèl·lula neoplàsica (el limfòcit) per acceptar que els limfomes eren difícilment classificables a efectes exclusivament terapèutics i que el que era veritablement important era conèixer en profunditat cadascuna de les més de quaranta malalties neoplàsiques limfoides. Així doncs, un cop posats d'acord clínics i patòlegs, els epidemiòlegs que es dedicaven al registre de càncer van adoptar per al seu ús quotidià les darreres versions de les classificacions de les neoplàsies limfoides. Això va significar reordenar i traduir a les noves classificacions les entitats registrades i codificades en els darrers trenta o quaranta anys, tot i que es van mantenir algunes agrupacions que si bé no eren estrictament correctes des del punt de vista biològic, sí que eren útils a efectes epidemiològics descriptius i analítics.

Dels canvis successius que l'evolució històrica del coneixement de la patologia limfoide ha comportat, la comunitat científica ha heretat una sèrie d'inexactituds que limiten en certa manera l'estudi de l'epidemiologia d'aquestes entitats. Encara avui en dia s'emeten dades d'epidemiologia descriptiva agrupant totes les leucèmies limfàtiques i separades dels limfomes no hodgkinians, tot i que se'n coneix l'origen comú. Així, per exemple, se sap que la leucèmia limfoblàstica aguda de cèl·lules precursores és l'equivalent leucèmic del limfoma limfoblàstic, que la leucèmia limfàtica aguda de cèl·lules B madures l'és del limfoma de Burkitt i que la leucèmia limfàtica crònica és l'expressió en sang perifèrica del limfoma limfocític de cèl·lules petites. Tot i conèixer que

comparteixen un origen cel·lular idèntic, si l'expressió clínica és predominantment ganglionar es classifiquen com a limfomes no hodgkinians i si és predominantment hemoperifèrica es classifiquen com a leucèmies. Al contrari, s'estudia en el mateix grup la leucèmia limfàtica aguda i la leucèmia limfàtica crònica que s'originen a partir de dos tipus de limfòcit en estadis maduratius molt diferents i que no comparteixen ni comportament clínic, ni probablement factors etiològics.

Als canvis en els sistemes de classificació histològica s'hi han sumat els canvis en els sistemes de codificació de les neoplàsies limfoides, que per acabar-ho de complicar han anat descompassats els uns amb els altres. Així, alguns sistemes de codificació preveien fins a dos o tres possibles classificacions patològiques dels limfomes. Tot i que s'han establert normes per reclassificar les malalties limfoides registrades abans del consens actual, aquesta tasca està sotmesa a certa arbitrarietat, ja que algunes entitats no eren encara conegudes abans dels anys noranta i, per tant, es classificaven agrupades amb altres malalties que actualment sabem que no estan relacionades.

Una altra limitació en l'estudi de l'epidemiologia de les neoplàsies limfoides és la falta de concordança entre patòlegs a l'hora de classificar els limfomes, tot i estar d'acord amb el sistema emprat. Entre els patòlegs experts en limfomes és habitual un nivell de concordança que no supera el 60% quan es classifiquen limfomes no hodgkinians.

Tots aquests fenòmens comporten que la comparació entre els diferents registres i, fins i tot, les comparacions dins del mateix registre al llarg del temps estiguin sotmeses a una sèrie de biaixos que no ens és possible obviar.

Segons les dades del Registre de Càncer de Tarragona per al període 1998-2002, les neoplàsies hematològiques representen el 6% dels càncers en els homes i el 6,4% en les dones. Dins de les neoplàsies hematològiques, els LNH són els més freqüents tant en homes com en dones (43% i 48%, respectivament), seguides de l'MM (16% i 18%), l'LLC (11% i 10%), l'LH (8% i 7%) i l'LLA (3% per a ambdós sexes). El conjunt format per la leucèmia mieloide aguda (LMA), la leucèmia mieloide crònica (LMC) i les leucèmies sense especificar (SAI) representen el 19% en els homes i el 14% en les dones. Tot i que la proporció de les diferents

neoplàsies limfoides dins de cada sexe és superposable (figures 1, 2, 3 i 4), el quocient sexual (*sex ratio*) és consistentment major per als homes.

A les figures 5 i 6 es mostren en un diagrama de barres els deu tumors més freqüents en el Registre de Càncer de Tarragona. Cal destacar que l'LNH ocupa el sisè lloc en homes i el quart en dones. S'hi han afegit les altres quatre entitats en estudi i es pot observar la seva relativa poca freqüència en relació amb els coneguts com a més freqüents (colorectal, mama, pulmó, pròstata, etc.).

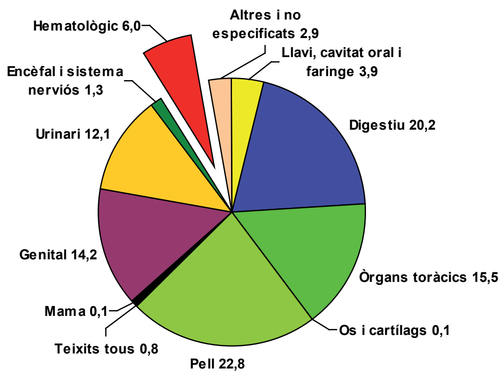


Figura 1: Distribució percentual del càncer per sistemes. Tarragona, 1998-2002. Homes.

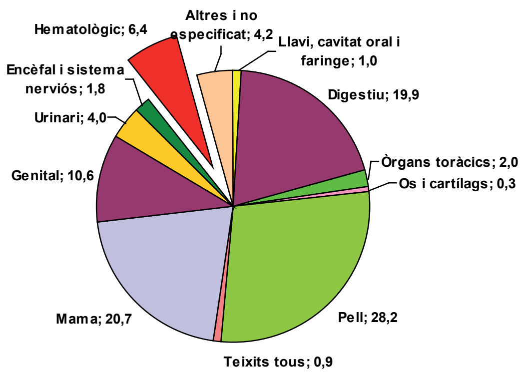


Figura 2: Distribució percentual del càncer per sistemes. Tarragona, 1998-2002. Dones.

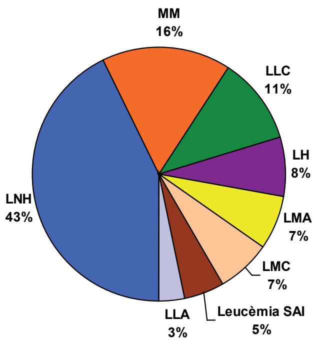


Figura 3: Distribució percentual de les neoplàsies hematològiques. Tarragona, 1998-2002. Homes.

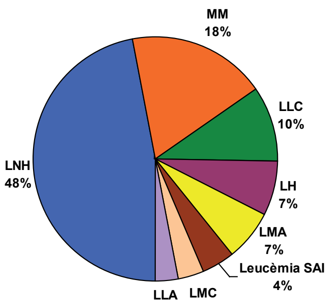


Figura 4: Distribució percentual de les neoplàsies hematològiques. Tarragona, 1998-2002. Dones.

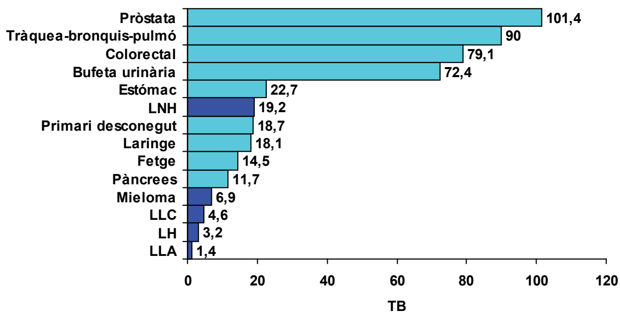


Figura 5: El càncer a Tarragona, 1998-2002. Homes. Les 10 localitzacions més freqüents (taxa bruta) i comparació amb les neoplàsies limfoides (limfoma no hodgkinià inclòs dins de les 10 primeres).

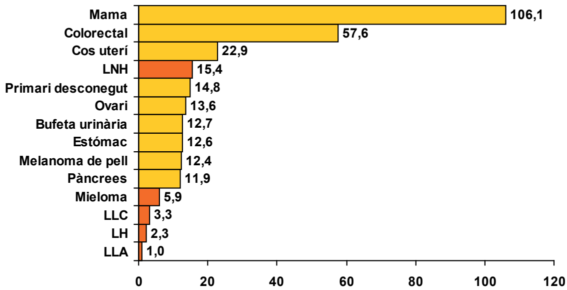


Figura 6: El càncer a Tarragona, 1998-2002. Dones. Les 10 localitzacions més freqüents (taxa bruta) i comparació amb les neoplàsies limfoides (limfoma no hodgkinià inclòs dins de les 10 primeres.)

1.1.1 Epidemiologia del limfoma de Hodgkin (LH)

Epidemiologia descriptiva

La incidència de l'LH varia entre els diferents registres mundials. Les taxes d'incidència més elevades es donen a diversos registres del sud d'Europa (Parma, Varese, Siracusa, Torí, Ginebra, País Basc) i a Israel, i les més baixes es troben als registres asiàtics (Daejeon, Songkhla, Penang, Hong-Kong, Bombai, Singapur) (Curado MP, 2007). Per exemple, el registre del País Basc té unes taxes ajustades d'incidència de 3,9 casos/100.000 habitants/any en homes i de 2,4 casos/100.000 habitants/any en dones, mentre que en el registre coreà de Daejeon són de 0,4 i 0,2 casos/100.000 habitants/any, respectivament.

En els països subdesenvolupats hi ha un pic d'incidència en la infància i un altre pic en vells, amb predominança molt important en homes (85% dels nens de menys de 10 anys amb LH són del sexe maculí), i de les histologies de cel·lularitat mixta i depleció limfocitària. Aquesta distribució bimodal també es manté en els països desenvolupats, però el primer pic es trasllada cap als adults joves, on augmenta la freqüència de dones per igualar-se amb els homes, i la histologia d'esclerosi nodular és la predominant (vegeu «Epidemiologia analítica»). De manera global, al món occidental, la relació de sexe en l'LH és d'1,2-1,5:1 a favor dels homes (Adamson P, 2007).

Segons dades del *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER), la incidència d'LH als Estats Units d'Amèrica (EUA) ha experimentat un lleuger descens durant el període 1975-2005 per al conjunt de la població. De totes maneres, aquest sentit de les tendències es veu solament en blancs, ja que a la població negra hi ha hagut un augment de la incidència, especialment, en dones (SEER, 2009*a*). A Europa, la incidència de l'LH ha experimentat una davallada a la majoria de països a partir dels anys setanta i s'havia reduït, aproximadament, a la meitat a final dels anys noranta (Adamson P, 2007).

La supervivència de l'LH als EUA, segons dades del SEER corresponents al període 1975-2005 s'ha incrementat de manera notable i progressiva. La supervivència relativa a cinc anys dels pacients diagnosticats l'any 1975 va ser del 73,2%, mentre que per als diagnosticats l'any 2000 va ser de 87,1% (SEER, 2009*a*). Els resultats europeus quant a la supervivència poblacional proporcionats pel programa EUROCARE mostren, també, un increment progressiu en el cas de l'LH. D'aquesta manera, la supervivència relativa a cinc anys, per al conjunt d'Europa, per als pacients diagnosticats en els períodes 1985-1989, 1995-1999 i 2000-2002 van ser de 73%, 80,1% i 81,4%, respectivament (Berrino F, 1999; Sant M, 2009; Verdecchia A, 2007).

Epidemiologia analítica

Agents infecciosos: virus d'Epstein-Barr

En el limfoma de Hodgkin, la teoria etiològica més plausible ha estat sempre la infecciosa, segons la seva particular distribució bimodal de la taxa específica d'incidència per edats. Aquest fenomen ha fet sospitar des dels primers estudis epidemiològics (MacMahon B, 1957) que l'LH en nens, adults joves i vells eren tres subtipus etiològicament distints de la mateixa malaltia.

La influència de l'estatus socioeconòmic, l'estructura familiar i el nivell de desenvolupament del país no pot deslligar-se de l'etiologia infecciosa en l'LH, ja que aquestes variables estan associades estretament a la probabilitat de contacte amb agents infecciosos en els diferents moments de la vida.

En els països subdesenvolupats, el patró de distribució de la incidència per edats dibuixa la corba bimodal típica, amb un primer pic

en la infància i un segon pic en adults vells. El primer pic de la corba es desplaça cap a edats més avançades (adults joves) en els països desenvolupats (Correa P, 1971).

Des del punt de vista de la variant histològica, en els països subdesenvolupats, és a dir, en aquells que tenen els pics d'incidència en nens i vells, els subtipus predominants de l'LH són la cel·lularitat mixta i la depleció limfocitària. Contràriament, el grup d'adults joves, més freqüent en els països desenvolupats, presenta majoria histològica d'esclerosi nodular. Quant al sexe, en nens i vells és més freqüent el sexe masculí, i en adults joves la relació entre sexes s'iguala i, en alguns casos, predomina el sexe femení (Jarrett RF, 1999).

Sembla que l'estatus socioeconòmic i l'estructura familiar durant la infància influeixen en la probabilitat de presentar un LH en els adults joves (patró occidentalitzat). Els nens de classe social alta, amb pocs germans, ordre de naixement baix entre els germans i amb educació materna, tenen clarament més possibilitats de desenvolupar un LH durant l'edat adulta jove (Gutensohn N, 1981; Westergaard T, 1997). En epidemiologia clàssica, l'ordre de naixement i el nombre de germans es consideren variables importants quant a la probabilitat d'adquirir infeccions durant la infància. Així doncs, els primigenis s'exposen a les infeccions en edats més avançades que els seus germans més petits, que poden contagiar-se dels seus germans grans. De la mateixa manera, el nombre de nens en una família es correlaciona amb el risc d'infeccions durant la infància. Semblaria, doncs, que l'LH en adults joves pogués ser deguda a una infecció tardana, potser per un virus comú (Hjalgrim H, 2008).

Un altre fenomen a favor de l'etiologia infecciosa en l'LH és la seva associació als estats d'immunodeficiència, especialment a la sida (Glaser SL, 2003; Spina M, 2003).

L'agent infecciós que més s'ha relacionat amb l'LH ha estat el virus d'Epstein-Barr (VEB). Les manifestacions clíniques de la infecció pel VEB varien segons l'edat en què es produeix la infecció primària: quan aquesta es produeix durant la primera infància, tal com succeeix en els països subdesenvolupats, s'acompanya de pocs símptomes i fins i tot pot produir-se de manera subclínica. Si la infecció primària es retarda fins a l'adolescència (patró occidentalitzat), es presenta amb el quadre clínic de la mononucleosi infecciosa (MNI).

En un estudi de cohort escandinau de 38.000 pacients de mononucleosi, es va comprovar que aquesta malaltia s'associava a un risc relatiu de més de 2,5 de patir un LH. Com que l'MNI ocorre típicament en l'adolescència, aquest risc va ser particularment alt en joves adults (RR: 3,5) (Hjalgrim H, 2000; Hjalgrim H, 2003).

Des del punt de vista de les investigacions serològiques, s'han trobat nivells elevats d'anticossos contra el VEB en pacients amb LH. A la població sana, els títols elevats d'anticossos s'associen a un risc més elevat de patir LH (Mueller N, 1989).

Una altra evidència més que el VEB està relacionat en el desenvolupament de l'LH és que s'ha demostrat presència del virus en les cèl·lules de Hodgkin/Reed-Sternberg (Weiss LM, 1987). Després de la infecció primària, el VEB resta en estat latent a les cèl·lules B de memòria de l'hoste. La possibilitat que el VEB sigui el causant del limfoma concorda amb les troballes de laboratori, on aquest virus té capacitat per transformar els limfòcits B in vitro. En els individus sans, la immunitat T prevé la replicació i proliferació dels limfòcits B transformats pel VEB, però en pacients immunodeficients aquesta vigilància immunològica no es produeix. Aquest fet explicaria que a la majoria d'LH en immunodeprimits s'hi pot trobar presència del VEB (Hamilton-Dutoit SJ, 1993).

Aproximadament en el 50% de pacients amb LH, es pot demostrar la presència del VEB i aquesta presència es correlaciona amb l'edat al diagnòstic, la variant histològica i el país de residència. En els LH dels països subdesenvolupats, que afecten sobretot nens i adults vells, amb histologia de cel·lularitat mixta o depleció limfocitària, el VEB hi està relacionat molt més freqüentment que en aquells LH diagnosticats als països occidentals en adults joves i amb histologia d'esclerosi nodular (Glaser SL, 1997). Cal destacar, també, que la variant de predomini limfocític és gairebé invariablement negativa per VEB (Khalidi H, 1997).

Així doncs, es podrien diferenciar dos tipus d'LH: el que està relacionat amb la infecció pel VEB i el que no ho està. L'alta prevalença d'LH positiu per VEB en nens pot atribuir-se a la infecció primària pel virus, mentre que en adults vells podria ser deguda a la pèrdua del control immunològic de la infecció latent. Els relatius pocs casos d'LH amb VEB en adults joves, tot i haver-se demostrat una relació positiva amb haver patit una MNI a l'adolescència, fan pensar que hi ha d'haver altres virus

implicats en el seu desenvolupament. Fins al moment, no s'ha pogut relacionar aquest subgrup d'LH amb cap altre virus conegut, i els estudis serològics i moleculars per a herpes simple, herpes zòster, citomegalovirus, rubèola, xarampió, parainfluença, HHV-7, HHV-8, adenovirus, papovavirus limfotròpics, virus JC, virus BK i SV40 han resultat negatius (Weiss LM, 2000). De tota manera, el petit pic d'incidència d'LH associat al VEB en adults joves fa pensar que pugui estar relacionat amb una infecció tardana pel virus (Jarrett RF, 2003).

Altres causes

Els estudis epidemiològics sobre la influència de les exposicions laborals i ambientals a agents químics han arribat a conclusions contradictòries. L'associació més consistent és la dels treballadors de la fusta, amb riscs relatius que van d'1,8 a 7,2, tot i que també s'han reportat estudis negatius. Encara que alguns agents químics (clorofenols, pesticides, etc.) en algun moment s'havien relacionat amb l'LH, en cap d'aquests s'hi ha pogut establir una relació de manera consistent (McCunney, 1999).

Quant a la importància de l'agregació familiar en l'LH, l'estudi més representatiu és l'estudi escandinau, dissenyat a partir dels registres poblacionals de tumors de Suècia i Dinamarca, on s'estudien més de 74.000 parents de primer grau, de 23.000 pacients diagnosticats d'LH i es comparen amb 60.000 parents de primer grau de 18.500 controls. Per als parents de primer grau d'un afectat pel LH, el risc relatiu de desenvolupar un LH va ser de 3,47 en els suecs i de 2,55 en els danesos, i aquest risc va ser més alt com més jove havia estat diagnosticat el cas (Goldin LR, 2004).

D'acord amb el registre poblacional d'esclerosi múltiple i el registre poblacional de tumors de Dinamarca, s'ha pogut demostrar una certa agregació familiar entre ambdues malalties, especialment en l'LH en adults joves, que és consistent amb la hipòtesi que poden compartir etiologies de causa ambiental i/o genètica (Hjalgrim H, 2004).

1.1.2 Epidemiologia dels limfomes no hodgkinians (LNH)

Epidemiologia descriptiva

Els LNH són més freqüents en els països desenvolupats. La incidència més alta es troba als Estats Units d'Amèrica, Austràlia, Nova Zelanda, Israel i Europa (taxes ajustades d'incidència entre 10 i 14 casos/100.000 habitants/any); i la més baixa, a les zones de l'est i del sud d'Àsia (2-3 casos/100.000 habitants/any) (Ferlay J, 2001; Curado MP, 2007). Actualment, els LNH són el desè tipus de càncer més freqüent al món, mentre que en són la setena als països desenvolupats.

Les histologies més freqüents d'LNH (si s'exclou el mieloma múltiple i la leucèmia limfàtica crònica, dues entitats que avui s'inclouen dins la classificació dels limfomes, però que a efecte de codificació i classificació epidemiològica es compten a part) són el limfoma B difús de cèl·lules grans (LBDCG), que representa aproximadament el 30% de tots els LNH, i el limfoma fol·licular amb el 20%. Qualsevol de la resta de subtipus histològics representa menys del 10% dels casos (Armitage JO, 1998). Aquestes xifres no són vàlides per a Àsia, on els limfomes T són molt més freqüents que a qualsevol altra part del món.

Quant a la relació de sexes, els LNH són una mica més freqüents en els homes, tot i que això pot variar segons les histologies. D'aquesta manera, el limfoma del mantell és més freqüent en els homes (70%), mentre que els limfomes fol·liculars ho són en les dones (Jaffe ES, 2001).

La incidència dels LNH augmenta exponencialment amb l'edat. Per exemple, als EUA, la incidència en el grup d'edat de 20-24 anys és de 3 casos/100.000 habitants/any, mentre que per al grup de 80-84 anys és de 135 casos/100.000 habitants/any (Hartage P, 2006).

Durant dues dècades va haver-hi un augment molt important en la incidència dels LNH a tot el món, amb increments anuals al voltant del 2-4% (Ekström-Smedby K, 2006). El país on aquest increment ha estat més elevat és Dinamarca, on les xifres es van doblar entre 1970 i 1985 (Coleman MP, 1993). De totes maneres, aquest creixement no està limitat als països desenvolupats, ja que s'ha observat també en registres de zones menys afavorides com els de Bombai, Singapur, Puerto Rico i Sâo Paulo (Devesa SS, 1992).

Aquesta tendència a l'alça en la incidència dels LNH va començar a disminuir a principi dels anys noranta; primer, als països escandinaus (Suècia i Dinamarca) (Ekström-Smedby K, 2006) i, posteriorment, als EUA (Clarke CA, 2002).

Per grups histològics, van experimentar un increment més acusat els limfomes B agressius (LBDCG, limfoblàstic, Burkitt i Burkitt-like), especialment per a localitzacions extranodals, mentre que les histologies indolents (limfoma limfocític de cèl·lules petites i limfoma limfoplasmocític) van romandre estables. Tot i que els tipus histològics dels limfomes i la coincidència temporal amb l'epidèmia de la sida fan pensar en una relació causal entre ambdós fenòmens, sembla que la sida és responsable de menys de la meitat de l'increment en la incidència de limfomes (vegeu l'apartat d'«Immunosupressió/VIH») (Hartage P, 1992).

Quant a supervivència poblacional, les dades del SEER americà per al període 1996-2004 mostren una supervivència relativa a cinc anys del 64,5% (SEER, 2009*b*), mentre que a l'EUROCARE 4 europeu per al període 1995-1999 són del 55% (Sant M, 2009). Sembla que les tendències de la supervivència han experimentat un canvi positiu a partir de la introducció d'innovacions terapèutiques a final dels anys noranta.

Epidemiologia analítica

La *limfomagènesi* és un procés amb múltiples esglaons, en els quals es van acumulant lesions genètiques que resulten en una expansió clonal que finalment desemboca en una proliferació limfoide maligna. Hi ha diversos mecanismes implicats en aquest procés que, bàsicament, se centren en alteracions de la regulació del creixement cel·lular, de les vies de transmissió de senyals i de la mort cel·lular programada o apoptosi. Durant el procés de diferenciació del teixit limfoide normal, hi ha una inestabilitat genètica molt important, que fa que les cèl·lules siguin molt vulnerables als agents externs (virus, tòxics, etc.). A més, durant aquest procés hi ha trencaments fisiològics de la doble cadena d'ADN que deixen un terreny òptim per a les translocacions patològiques (que són típiques dels LNH). Aquestes translocacions per si soles o amb lesions genètiques addicionals poden activar oncògens o inactivar gens supressors de tumors.

Tot i que poden haver-hi algunes formes de susceptibilitat genètica, l'increment de la incidència dels LNH a totes les àrees geogràfiques del món fan pensar molt més en factors ambientals que en la seva etiologia.

Immunosupressió/virus de la immunodeficiència humana (VIH)

És prou coneguda l'associació de les malalties que causen disminució de la funció del sistema immunitari amb una major susceptibilitat en presentar limfomes. El cas més freqüent és la infecció pel VIH i, en segon lloc, els pacients trasplantats. També hi ha altres condicions primàries que comporten immunosupressió i que s'han relacionat amb els LNH: atàxia telangièctasi, immunodeficiència variable comuna, síndrome de Wyskott-Aldrich, immunodeficiència severa combinada, síndrome limfoproliferativa lligada al cromosoma X, síndrome híper-IgM i síndrome immune limfoproliferativa. Els pacients amb alteracions primàries del sistema immune tenen una probabilitat de més del 25% de desenvolupar tumors durant la seva vida (sobretot durant la infància), especialment, limfomes no hodgkinians d'estirp B.

Els limfomes dels pacients immunodeprimits comparteixen una sèrie de característiques comunes: histologia de limfoma B difús d'alt grau, afectació extranodal (sobretot SNC i gastrointestinal), curs agressiu i associació amb el VEB. Sembla que un defecte de la vigilància immunològica sobre el VEB és un cofactor important per al desenvolupament de limfomes en aquests casos. De totes maneres, la majoria de limfomes que ocorren a la població general no estan relacionats amb el VEB i, per tant, el model de limfomagènesi dels immunodeprimits no és extrapolable des del punt de vista causal en un sentit ampli.

Els pacients infectats pel VIH tenen de 60 a 200 vegades més risc de desenvolupar un LNH que la població general. La histologia que més s'associa a la sida és el limfoma B difús de cèl·lules grans (especialment les variants immunoblàstica i Burkitt-like). Des de la introducció dels tractaments antiretrovirals de gran activitat (TARGA) hi ha hagut una disminució molt important en la incidència de limfomes sida-relacionats.

L'estimulació antigènica crònica dels limfòcits B pel VEB i per l'herpesvirus humà tipus 8 (HHV-8) associada a un funcionament alterat dels limfòcits T i a una disminució dels limfòcits CD4 sembla que és l'explicació patogènica més plausible en els limfomes en els pacients amb infecció pel VIH. De totes maneres, el 50% dels limfomes en aquests

casos són VEB i HHV-8 negatius, i, per tant, hi ha d'haver altres factors en la seva gènesi. Tot i que el VIH no es caracteritza pel seu potencial oncogènic, no es pot descartar que la seva integració en l'ADN dels limfòcits pugui tenir alguna importància en la formació de limfomes en algun subgrup de pacients (Killebrew D, 2004). En pacients amb infecció per VIH hi ha un increment de la citocina circulant SDF-1 (*stromal cell-derived factor 1*) que podria ser la responsable de la hiperactivació de les cèl·lules B i dels limfomes associats a la sida que no es relacionen amb cap altra infecció vírica (VEB, HHV-8). A més, hi ha pacients que presenten un polimorfisme genètic en el receptor de citocines CCR5, que sembla que els confereix una predisposició més elevada a presentar limfomes quan s'infecten pel VIH (Martínez-Maza O, 2002).

L'aparició d'LNH en la població infectada per VIH és més alta en els països desenvolupats que a l'Àfrica. Tot i que s'ha vist que els malalts de sida a l'Àfrica tenen una mitjana CD4 més alta que al món desenvolupat, la causa de la més baixa incidència d'LNH pot ser deguda a que els pacients moren d'infeccions oportunistes i complicacions de la sida abans de poder desenvolupar un limfoma (Orem J, 2004). De totes maneres, en un estudi a Kènia la incidència de limfoma de Burkitt en adults es va multiplicar per tres a partir de l'epidèmia de la sida (Otieno MW, 2001).

Les variants histològiques d'LNH considerades com a indolents (limfoma fol·licular, limfoma limfocític de cèl·lules petites, limfoma MALT i limfomes de la zona marginal) són també una mica més freqüents en pacients de sida, tot i que a molta distància de les variants agressives. Els limfomes indolents en pacients VIH+ es caracteritzen per presentar-se amb xifres mitjanes de CD4 més elevades ($500/mm^3$ comparat amb $90/mm^3$ dels limfomes agressius) i amb supervivències comparables a la població general que està afectada per aquests tipus de limfomes (Levine AM, 2002).

Els pacients que han estat sotmesos a un trasplantament d'òrgan (fetge, ronyó, cor o medul·la òssia) i, per tant, a una medicació immunosupressora potent presenten una incidència molt més elevada que la població general de patir un LNH. El risc relatiu per a un pacient trasplantat, en general, és de 10-20, però per als trasplantats de cor el risc és molt més alt i arriba a 200 vegades al de la població normal. Aquest

risc depèn, bàsicament, de la potència del tractament immunosupressor que requereix l'òrgan trasplantat i de l'estatus serològic per al VEB del donant i del receptor (Andreone P, 2003).

El mecanisme patogènic dels limfomes en el posttrasplantament és, probablement, una disminució de la vigilància immunològica secundària als immunosupressors, associada a una estimulació crònica del sistema immunitari per part de l'empelt.

Aquests malalts poden presentar tot un espectre d'alteracions limfoproliferatives que va des de la proliferació policlonal VEB-induïda fins al limfoma maligne. En general, els limfomes presenten positivitat pel VEB (80-90%), i són de grau alt i d'estirp B. Els pocs limfomes negatius per VEB diagnosticats en aquests pacients es presenten de manera més tardana que els VEB-positius (Andreone P, 2003). Els limfomes que apareixen dins del primer any posttrasplantament es donen més en nens que en adults i responen més a la reducció del fàrmac immunosupressor que els d'aparició més tardana (Penn I, 2000).

Agents infecciosos

Més del 90% de la població mundial ha estat infectat pel *virus d'Epstein-Barr.* Aquesta infecció es produeix en la infància i de manera majoritàriament subclínica als països subdesenvolupats; i a l'adolescència, en forma de mononucleosi infecciosa als països desenvolupats. El virus queda en forma latent als limfòcits B i cal un estat d'immunosupressió important perquè el procés de la limfomagènesi es produeixi. L'LNH més consistentment associat amb el VEB és el limfoma de Burkitt endèmic africà, en el qual pràcticament el 100% dels afectats estan infectats pel virus, generalment nens, i amb presentacions típiques amb afectació mandibular com les descrites per Burkitt l'any 1958 (Burkitt D, 1958). Com s'ha comentat anteriorment, els limfomes que apareixen en els malalts immunodeprimits (sida, trasplantats i altres immunodeficiències primàries) estan relacionats, en la seva majoria, amb el fenomen de reactivació de l'activitat del VEB en el si d'un estat de disminució de la vigilància immunitària. Per a la població immunocompetent del món desenvolupat hi ha algun indici serològic, en què els individus que presenten títols més alts d'anticossos contra el VEB tenen un risc més elevat que la resta de la població (entre 2 i 3 vegades) de presentar un LNH, com es mostra en diversos estudis en població nord-americana i

europea (Mueller N, 1991; Lehtinen T, 1993). Sembla, doncs, que el VEB es pot considerar un cofactor, però no l'agent principal en l'etiologia de la majoria d'LNH.

L'*herpesvirus humà tipus 8 (HHV-8)* és un virus que es troba de manera endèmica a les àrees mediterrànies i a l'Àfrica subsahariana, amb una prevalença que es correspon a la del sarcoma de Kaposi abans de l'epidèmia de la sida. Aquest virus es troba fortament associat a un tipus de limfoma poc freqüent anomenat *limfoma primari de cavitats* o *limfoma primari de vessaments* (*primary effussion lymphoma*), que es presenta gairebé únicament en pacients amb la sida, i afecta la pleura i el peritoneu sense presentar masses adenopàtiques (Cesarman E, 1995). Fora de l'àrea mediterrània s'ha descrit únicament en pacients immunodeprimits, però a les zones on l'HHV-8 és endèmic es poden presentar alguns casos en individus immunocompetents. Un altre tipus de limfoma associat a l'HHV-8 és el limfoma plasmablàstic associat a la malaltia de Castleman multicèntrica, que també és molt més freqüent en malalts de sida (Oksenhendler E, 2002). Tot i que un nombre molt baix de limfomes són deguts a la infecció per l'HHV-8, aquesta associació pot servir de base per a l'estudi dels mecanismes de la limfomagènesi, ja que s'ha observat que una sola cèl·lula infectada pot presentar una expansió monoclonal i ocasionar un tumor (Judde JG, 2000).

L'*HTLV-1* (*Human T-cell Lymphotrophic Virus I*) és un retrovirus humà que està causalment associat amb la leucèmia/limfoma de cèl·lules T de l'adult a les zones del Carib i del Japó, on la infecció és endèmica. Va ser el primer retrovirus que es va establir com a causa de limfoma (Cleghorn FR, 1995). El virus es transmet per via hematògena, maternofilial i sexual, amb un període d'incubació fins a l'aparició del limfoma d'uns vint anys. Menys del 5% dels infectats pel virus desenvolupen el limfoma, i aquest és tant més freqüent com més precoç en la vida de l'individu és la infecció (Hartage P, 2006).

El *virus de l'hepatitis C* (VHC) és un virus hepatotròpic i limfotròpic, amb capacitat per replicar-se dins dels limfòcits. La importància d'aquest com a causa d'LNH està discutida i sembla que és més important en aquells països on hi ha més prevalença d'infecció pel VHC. Mentre que en alguns estudis italians el percentatge de seropositivitat en pacients amb LNH pot arribar al 30% (Ferri C, 1994), en els estudis

americans i del nord d'Europa les taxes de seroprevalença són molt baixes (King, 1998). A diferència dels limfomes que apareixen en els estats d'immunodeficiència, en els pacients infectats pel VHC, hi ha predominança de les formes indolents. Musto va reportar en una sèrie de 138 limfomes italians amb serologia positiva per a VHC un 19% de limfomes fol·liculars, 47% de limfomes limfoplasmocítics i 31% de limfomes MALT i de la zona marginal (Musto P, 2002). S'han descrit casos de limfomes primaris esplènics de la zona marginal en pacients infectats pel VHC, que han revertit amb el tractament antiviral, mentre que en els pacients amb aquest tipus de limfoma que són seronegatius per VHC el tractament antiviral és inefectiu (Hermine O, 2002).

El virus SV40 (Simian Virus 40) pot induir limfomes en animals de laboratori. Durant els anys 1955 a 1961 a Dinamarca la vacuna de la pòlio que es va administrar va resultar contaminada pel SV40. L'estudi de la cohort de nens que varen ser vacunats en aquests anys no ha demostrat cap mena d'increment en la incidència d'LNH ni d'altres càncers (Engels E, 2003).

El limfoma primari gàstric tipus MALT és la variant histològica més freqüent dels limfomes gàstrics. A la mucosa gàstrica, on els limfòcits no hi estan presents de forma fisiològica, l'aparició d'un limfoma MALT està precedida per l'adquisició de teixit limfoide associat a mucoses (MALT) com a resultat de la infecció per *Helicobacter pylori.* Sembla que la interacció dels limfòcits T i les cèl·lules presentadores d'antigen de l'hoste amb els antígens del bacteri inicien una cascada complexa d'esdeveniments que resulta, finalment, en una expansió i proliferació autònoma de limfòcits B monoclonals (Zucca E, 2005). L'*H. pylori* és present a la mucosa gàstrica del 50% de la població, aproximadament. Els estudis serològics confereixen un risc de limfoma gàstric de sis vegades al de la població general als pacients amb IgG sèrica contra l'*H. pylori* (Parsonnet J, 1994). L'eradicació de l'*H. pylori* mitjançant el tractament antibiòtic aconsegueix la regressió del 80% dels limfomes MALT gàstrics de baix grau en estadi I (limitats a l'estómac), però hi ha una taxa de recidiva del 5% cada any (Stolte M, 2002). Tot i que molts pacients aconsegueixen una remissió completa endoscòpica, radiològica i patològica, en el 45% hi romanen cèl·lules B monoclonals a la mucosa gàstrica. És molt possible que aquesta població monoclonal de limfòcits

B sols tingui la capacitat de progressió novament a limfoma maligne si es troba amb l'estímul antigènic de l'*H. pylori*.

Hi ha altres agents infecciosos que s'han pogut relacionar amb alguns subtipus específics d'LNH, generalment de l'espectre dels limfomes MALT o de la zona marginal: la *Borrelia burgdorferi* s'ha associat a limfomes cutanis de la zona marginal, el *Campylobacter jejuni* a limfomes MALT intestinals i la *Chlamydia psittaci* a limfomes MALT dels annexos oculars. En totes aquestes situacions, s'han descrit regressions del limfoma després de l'administració de tractament antibiòtic per eradicar el bacteri, de manera similar al que succeeix amb el limfoma MALT gàstric i l'*H. pylori* (Zucca E, 2005).

Malalties autoimmunes i inflamatòries cròniques

Els pacients amb síndrome de Sjögren tenen un risc relatiu entre 4 i 40 de desenvolupar un limfoma MALT de paròtida, encara que el risc de limfoma B difús de cèl·lules grans també s'incrementa. El fet de patir una artritis reumatoide o un lupus eritematós sistèmic fan més susceptibles els pacients a presentar un LNH, tot i que els fàrmacs immunosupressors utilitzats com a tractament de la malaltia poden tenir un paper important en la patogènia. Els pacients amb malaltia celíaca tenen sis vegades més risc de presentar un limfoma, especialment limfomes T extranodals (Hartage P, 2006). S'han descrit casos de limfangièctasi intestinal amb síndrome de pèrdua de proteïnes que s'han associat a l'LNH de presentació majoritàriament gastrointestinal, en general limfomes B difusos de cèl·lules grans (Gumà J, 1998).

Exposicions laborals

S'ha suggerit que els treballadors de la fusta, grangers en relació amb l'aplicació de pesticides, treballadors de les indústries del petroli i plàstics, i maquinistes amb llargs temps d'exposició als fums de motors dièsel tenen un risc més elevat de patir LNH (Karunanayake CP, 2008). Els productes potencialment perillosos són els pesticides (organofosfats, organoclorats, etc.), el benzè i altres solvents orgànics. Les relacions entre el risc d'LNH i aquests tòxics no han sigut sempre consistents en tots els estudis. A més, el nombre de grangers i altres professionals en contacte amb aquestes substàncies és petit dins de la població general, i s'ha postulat que podrien ser epidemiològicament més importants les petites

exposicions domèstiques als insecticides, que podrien afectar una proporció més gran de població. Tot i que el benzè està clarament relacionat amb la leucèmia mieloblàstica aguda, la seva relació amb els LNH no s'ha pogut provar. De la mateixa manera, tampoc s'hi ha pogut establir una relació clara amb les dioxines (Ekström-Smedby, 2006).

Factors hereditaris

S'ha pogut observar agregació familiar en els LNH, però no s'ha establert el tipus d'herència que hi està relacionada. S'han trobat agregacions de limfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, leucèmia limfoide i leucèmia mieloide en pacients afectats per LNH, en forma de segons càncers primaris o en familiars de primer grau (Hartage P, 2006).

Altres

El consum de tabac i alcohol no té una relació demostrada com a causa d'LNH, tot i que s'ha vist que els fumadors tenen més probabilitat de presentar la translocació 14;18 (típica dels limfomes fol·liculars) als limfòcits circulants (Schroeder JC, 2002).

El paper dels fàrmacs com a factors de risc per patir un LNH és molt controvertit, ja que les possibles relacions amb antibiòtics, antiinflamatoris, corticosteroides i antihistamínics poden estar més influenciades per la malaltia subjacent que requereix el tractament que amb el fàrmac *per se* (Chang ET, 2005*a*).

Quant als tints per als cabells, especialment els tints foscos, un estudi americà mostrava certa relació amb el risc de patir LNH solament en aquells usats abans de 1980. Això pot significar un període de latència llarg o bé l'efecte de la prohibició per part del govern americà de certs components en els tints a partir de l'any 1979 (Zang Y, 2004*a*).

Altres factors de risc com la transfusió sanguínia (Zhang Y, 2004*b*), el contacte amb l'asbest (Treggiari MM, 2004), l'obesitat (Chang ET, 2005*b*), la radiació ultraviolada (Hu S, 2004), les radiacions ionitzants (Ekström-Smedby, 2006) i els factors reproductius/menstruals (Cerhan, 2002; Nelson RA, 2001) no han pogut ser relacionats amb un risc més elevat de patir un LNH, o bé hi ha estudis sobre el tema amb resultats contradictoris.

1.1.3 Epidemiologia del mieloma múltiple (MM)

Epidemiologia descriptiva

La incidència d'MM és el doble a la raça negra que a la blanca i, a la vegada, és més freqüent en blancs que en asiàtics. No hi ha diferències importants quant a incidència entre blancs americans, canadencs i la majoria de països d'Europa. Els grups amb TA d'incidència més elevades són SEER-negres (EUA) i hawaians (EUA), i a l'altre extrem s'hi troben registres asiàtics de Malàisia (Penang), Tailàndia (Songkhia), l'Índia (Bombai) i Singapur. La impossibilitat de practicar electroforesis sèriques, immunoelectroforesi i tècniques d'immunofixació en alguns països subdesenvolupats pot ser la causa, en part, de la baixa incidència en aquestes zones geogràfiques. De totes maneres, s'ha descrit una incidència d'MM baixa en els americans d'origen asiàtic (Xina, Corea, Japó) que viuen a Califòrnia i a Hawaii, similar a la dels seus països d'origen; en aquests casos, no es poden associar aquestes xifres al subdiagnòstic, sinó a un efecte racial real (De Roos AJ, 2006). La incidència d'MM augmenta amb l'edat, de manera que més del 80% dels casos tenen més de 65 anys i és excepcional abans dels 40 anys. Per a la mateixa edat, el risc en els homes és lleugerament superior que en les dones (entre 1,1 i 1,5 vegades) (Alexander DD, 2007).

La tendència temporal de la incidència s'ha mantingut estable. El lleuger augment experimentat entre els anys setanta i noranta sembla que es deu, més probablement, a la milloria dels procediments diagnòstics (sobretot en vells) que a un increment real (Kyle RA, 2004).

Les dades de supervivència per a l'MM s'han mantingut estables en els darrers quinquennis, amb una supervivència relativa als cinc anys al voltant del 30%, tant per als registres europeus com per als americans (Sant M, 2009).

Epidemiologia analítica

Les causes del mieloma múltiple són desconegudes, si bé l'exposició a la radiació, el benzè i altres solvents orgànics, herbicides i insecticides, poden estar-hi involucrats. De totes maneres, el nombre de casos i el risc és massa petit per treure'n conclusions.

Tampoc ha estat clarament demostrada la seva exposició amb malalties inflamatòries cròniques, ni amb l'exposició amb l'herpesvirus humà tipus 8 (relacionat amb el sarcoma de Kaposi i amb algun subtipus de limfoma no hodgkinià). Hi ha un major risc de mieloma múltiple en els pacients afectats per la sida. Diversos estudis demostren un risc petit, però consistent, en relació amb l'obesitat (Alexander DD, 2007).

Una escassa i imprecisa fracció d'MM podrien tenir una base familiar. S'ha pogut demostrar un increment significatiu en el risc de patir un mieloma en els familiars de primer grau de pacients afectats per l'MM, però no així amb els parents afectats per gammapatia monoclonal de significat incert (MGUS) (Landgren O, 2006). Aquest patró familiar de risc seria més consistent si es poguessin excloure els factors ambientals com a causals (Altieri A, 2006).

Les persones afectades per una MGUS tenen un risc 25 vegades superior de desenvolupar un MM que la població general, sense que hi hagi factors predictius d'evolució d'aquesta condició cap a MM. L'altre factor principal de risc és l'edat. (Alexander DD, 2007).

1.1.4 Epidemiologia de la leucèmia limfàtica aguda (LLA)

Epidemiologia descriptiva

Els estudis més antics sobre incidència i mortalitat de les leucèmies estan fets comptant tots els casos de leucèmia de manera agrupada, sense tenir en compte els subgrups principals (limfoide aguda i crònica, i mieloide aguda i crònica). En aquest sentit, és complicat fer comparacions de les tendències de la incidència i mortalitat al llarg del temps. En general, si es pren la leucèmia com una sola entitat, les taxes més altes d'incidència es troben a l'oest d'Europa, Israel, Oceania, Amèrica del Nord i Costa Rica (5-7 casos/100.000 habitants/any); i les taxes més baixes, als països d'Amèrica llatina i Àsia (2-4 casos/100.000 habitants/any) (Linet MS, 2006).

Sembla que la incidència de les leucèmies s'ha mantingut estable al llarg del temps per a tots els grups d'edat, excepte els vells, en els quals ha augmentat a partir dels anys setanta. Aquest fenomen pot ser degut al major diagnòstic al qual ha estat sotmès aquest grup d'edat en els darrers anys, especialment la leucèmia limfàtica crònica, que es

diagnostica freqüentment de manera subclínica en forma de leucocitosi asimptomàtica en una analítica de control.

Les taxes ajustades d'incidència més elevades d'LLA es troben en els hispànics de Los Angeles, al nord d'Itàlia i als blancs de Nova Zelanda; i les taxes més baixes, entre els negres americans i les persones dels països asiàtics (Linet MS, 2006).

A les àrees geogràfiques on els registres de càncer estudien les leucèmies tenint en compte els quatre subtipus principals (LLA, LLC, LMA i LMC), com les corresponents al programa SEER americà, sembla que la tendència temporal de la incidència de l'LLA ha experimentat un lleuger increment al llarg dels anys. Per a la població blanca ha passat d'1,00 casos/100.000 habitants l'any 1975, a 1,40 l'any 2006, i de 0,79 a 0,95 per a la població negra en el mateix període (SEER, 2009*d*). L'LLA és més freqüent en l'edat infantil, amb el pic màxim d'incidència entre els 1-4 anys. En els individus de menys de 14 anys, l'LLA és la forma de leucèmia més freqüent, de manera que representa el 78% de totes les leucèmies en aquest grup d'edat (Linet MS, 2006).

Epidemiologia analítica

Radiacions ionitzants

Les observacions més importants quant al possible efecte de les radiacions ionitzants com a causa de leucèmia limfoblàstica es varen dur a terme en els anys següents al llançament de les bombes atòmiques al Japó durant la Segona Guerra Mundial. Entre els supervivents es va evidenciar una major incidència d'LLA, tant més com més joves eren en el moment de l'exposició. Els que en aquell moment tenien menys de deu anys varen tenir l'excés de risc més alt i per cada any més d'edat el risc disminuïa un 5%. Entre les dones, el risc va ser solament un 40% comparat amb el dels homes. El pic d'incidència va ser al cap de deu anys postexposició i a partir d'aquest moment el risc baixava aproximadament un 14% anual. El risc relatiu, per a totes les edats, entre els que varen rebre una dosi d'1 Sv va ser de 10,3 (Preston DL, 1994).

Entre els habitants propers a les instal·lacions nuclears s'ha observat un excés de risc d'LLA entre els que viuen prop de fàbriques d'armament nuclear, però no així entre els veïns de centrals nuclears generadores d'electricitat. Els nens tractats amb radioteràpia durant la

infància tenen més risc de desenvolupar leucèmia mieloblàstica aguda i ocasionalment LLA (Linet MS, 2006).

Quant a l'exposició domèstica al radó, hi ha estudis discordants: als EUA, al Regne Unit i a Alemanya no s'ha trobat un augment del risc, a diferència d'un estudi suec on se n'ha evidenciat un excés, si bé aquest ha estat mínim (Axelsson U, 2002).

Camps electromagnètics

Tot i que no hi ha estudis experimentals que demostrin que l'exposició a camps magnètics tingui poder carcinogenètic, s'ha observat que els nens que resideixen prop de línies d'alta tensió que emeten nivells de radiació de més de 0,3 microtesles tenen un risc del doble de patir una leucèmia. Aquestes condicions es donen en menys de l'1% dels habitatges del món desenvolupat, la resta reben nivells inferiors als 0,3 microtesles (Greenland S, 2000).

Agents químics

L'exposició paterna i materna als pesticides o als hidrocarburs durant l'embaràs o en la preconcepció s'ha revelat com a factor de risc per a LLA en diversos estudis (la Xina, Califòrnia, Alemanya i el Quebec) i no se n'ha trobat associació en d'altres (Holanda, Colúmbia Britànica i Suècia). Aquesta mateixa inconsistència quant a resultats s'ha observat en l'exposició a aquestes substàncies químiques en el període postnatal. S'ha trobat un increment de risc moderat d'LLA en els nens els pares dels quals varen fumar durant l'embaràs o durant la preconcepció (Linet MS, 2006).

Factors genètics

Els individus afectats per la síndrome de Down tenen el risc augmentat de leucèmia mieloide aguda (sobretot la variant M7 o megacarioblàstica) i d'LLA. Les famílies amb mutacions germinals de p57 i els pacients amb síndrome de Bloom també tenen major risc d'LLA (Linet MS, 2006).

1.1.5 Epidemiologia de la leucèmia limfàtica crònica (LLC)

Epidemiologia descriptiva

Com s'ha descrit en l'apartat anterior, corresponent a l'LLA, els estudis inicials sobre epidemiologia descriptiva de les leucèmies agrupaven les diferents entitats en un sol conjunt i, per tant, no és possible fer estudis de tendència temporal per a cadascuna de les diferents malalties limfoides o mieloides.

L'LLC és la leucèmia amb variacions més importants de la incidència entre els diferents registres. Per exemple: hi ha una diferència de 40 vegades entre la més alta (Romagna, Itàlia) i la més baixa (Osaka, Japó) per als homes; i de 38 vegades entre la més alta (Nova Zelanda) i la més baixa (Osaka, Japó) per a les dones. Les TA d'incidència més altes es troben a Nova Zelanda, Amèrica del Nord i Dinamarca. Europa i la població negra americana es troba a la zona mitjana de la incidència, i a la part baixa hi ha la població asiàtica i els hispànics dels EUA. L'LLC és més freqüent en els homes, com la majoria de neoplàsies limfoides (Linet MS, 2006).

La incidència de l'LLC augmenta amb l'edat, de manera que per sota dels 65 anys és d'1,3 casos/100.000 habitants/any i per damunt dels 65 anys és de 23,4 casos/100.000 habitants/any (SEER, 2009*e*).

Epidemiologia analítica

L'associació de l'LLC amb l'exposició a diverses substàncies químiques no ha pogut ser demostrada de manera fefaent. Hi ha estudis contradictoris per a la majoria de productes i exposicions laborals: benzè, derivats del petroli, estirè, butadiè, òxid d'etilè, treballadors de la goma, grangers, miners, perruquers i mecànics de l'automòbil. De la mateixa manera, tampoc queda clara la relació amb els camps electromagnètics, les infeccions cròniques i l'al·lèrgia. A més, el nivell de confusió es pot veure incrementat pel fet que la majoria d'estudis donen resultats d'epidemiologia analítica per a totes les leucèmies de manera agrupada, sense especificar els subtipus o bé amb pocs casos incidents per a cada subgrup específic. Sembla clar que les radiacions ionitzants, el tabac i l'alcohol no incrementen el risc de patir LLC (Linet MS, 2006).

Possiblement la tendència familiar a l'LLC és el factor més fortament associat al risc de patir la malaltia. S'han observat casos d'associació familiar d'LLC, tot i que no s'ha identificat cap alteració genètica que s'hi relacioni (Bevan S, 1999).

1.2 Morfologia i fisiologia del teixit limfoide normal i relacions amb les diferents entitats neoplàsiques limfoides

Hi ha dues categories principals en la classificació del teixit limfoide: els teixits limfoides primaris o centrals i els teixits limfoides secundaris o perifèrics. Els teixits limfoides centrals comprenen la medul·la òssia i el timus, mentre que els teixits limfoides perifèrics són els ganglis limfàtics, la melsa i el teixit limfoide associat a mucoses.

La medul·la òssia és la font de les cèl·lules precursores formadores d'anticossos: els limfòcits B. Aquest tipus de limfòcits s'anomenen *de tipus B* perquè en els primers experiments amb aus es veié que les cèl·lules productores d'anticossos provenien, en aquestes espècies, d'una estructura anomenada *bursa de Fabricius*, que no existeix en els mamífers.

Les cèl·lules T immadures o precursors T (pretimòcits) migren de la medul·la òssia al timus, on es converteixen en cèl·lules T madures, capaces de respondre als estímuls antigènics.

Els ganglis limfàtics es distribueixen estratègicament per l'organisme, de manera que recullen els antígens dels teixits que hi drenen a través dels limfàtics aferents. Els limfòcits B i T verges o naïfs, és a dir, els que encara no han estat estimulats antigènicament, entren al gangli des del corrent circulatori per la vènula postcapil·lar. Dins del gangli es produiran les reaccions entre l'antigen i la cel·lularitat limfoide que conduirà a la diferenciació de cèl·lules B i T, i, per tant, a la resposta immune (figures 7 i 9).

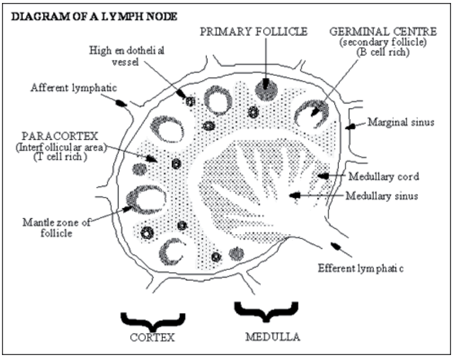


Figura 7: Secció esquemàtica d'un gangli limfàtic.

La melsa està formada per dos compartiments principals: la polpa roja i la polpa blanca. La polpa roja fa les funcions de filtre per a les cèl·lules sanguínies. La polpa blanca té una estructura idèntica a la del teixit limfàtic dels ganglis (figura 10).

El teixit limfoide associat a mucoses (MALT) és aquell que es troba en relació amb determinats epitelis, com ara a l'orofaringe i nasofaringe (anell de Waldeyer), al tub digestiu (plaques de Peyer de l'íleum terminal i agregats limfoides de còlon i recte) i a l'epiteli bronquial. La funció d'aquest teixit és la immunitat mucosa en resposta als antígens endoluminals.

El teixit MALT pot trobar-se en localitzacions on normalment no hi ha teixit limfoide (estómac, tiroide, conjuntiva) en resposta a una inflamació crònica.

Els limfòcits B i T tenen dues fases de diferenciació cap a les cèl·lules finalment efectores de la resposta immune. Una primera part, que és independent de l'estímul antigènic i que s'esdevé als teixits limfàtics primaris; i una segona part, que es produeix als teixits limfàtics secundaris, on hi ha l'estímul antigènic.

1.2.1 Procés de diferenciació de cèl·lules B

El procés de diferenciació de les cèl·lules B immunitàries té un abans i un després de l'estimulació antigènica. La primera part s'anomena *diferenciació antigen independent* i la segona és la *diferenciació antigen independent* (figura 8).

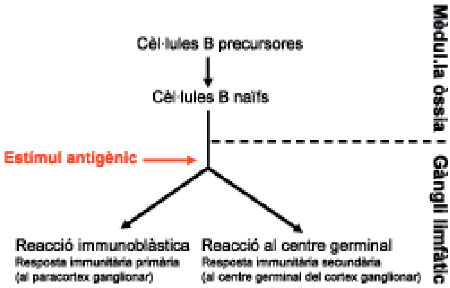


Figura 8: Representació esquemàtica del procés de diferenciació de les cèl·lules B.

Diferenciació antigen independent de les cèl·lules B

En el fetus, les primeres etapes de la diferenciació dels limfòcits B es produeixen al fetge, melsa i medul·la òssia, mentre que en els individus adults està restringit a la medul·la òssia. Les cèl·lules B precursores es troben en la medul·la òssia normal i, en molta més quantitat, en els nens. La leucèmia limfoblàstica de precursors B és la neoplàsia que es deriva de les cèl·lules B precursores i afecta habitualment el moll de l'os i la sang perifèrica. En situacions molt menys freqüents poden afectar-se exclusivament els ganglis limfàtics i, en aquest cas, s'anomena *limfoma limfoblàstic de precursors B* (Friedberg JW, 2008).

L'estadi final de la diferenciació B antigen independent és la cèl·lula B madura, verge o naïf, encara no exposada a cap estímul antigènic. En els adults, aquestes cèl·lules es troben al corrent circulatori i també comprenen un mínim percentatge dels limfòcits B dels fol·licles limfoides primaris i dels fol·licles de la zona del mantell. Hi ha dues neoplàsies que poden correspondre a cèl·lules B naïfs: la leucèmia limfàtica crònica/limfoma limfocític petit i el limfoma de cèl·lules del mantell (Zukerberg LR, 1993).

Diferenciació antigen dependent de les cèl·lules B

Reacció immunoblàstica: quan la cèl·lula B naïf es posa en contacte amb l'antigen es transforma en una cèl·lula proliferant. És l'anomenada *reacció immunoblàstica*, que ocorre en el paracòrtex ganglionar. L'immunoblast,

que és una cèl·lula B blàstica IgM+, finalment, madura cap a cèl·lules plasmàtiques secretores d'IgM, que s'acumulen en les columnes medullars del gangli. L'entitat neoplàsica corresponent a l'immunoblast és el limfoma B difús de cèl·lules grans immunoblàstic i la que es correspon amb la cèl·lula plasmàtica secretora d'IgM és, probablement, el limfoma limfoplasmocític associat a la macroglobulinèmia de Waldenström.

Reacció al centre germinal: els immunoblasts proliferants provinents de les cèl·lules B naïfs que s'han posat en contacte amb l'antigen migren del paracòrtex cap al centre del fol·licle primari, on es forma el centre germinal. Els blasts es diferencien en centroblasts i s'acumulen en un pol del centre germinal tot formant la zona grisa. Els centroblasts són grans cèl·lules proliferants, sense immunoglobulines de superfície i que desactiven el gen que codifica la proteïna bcl-2 i, per tant, són susceptibles de morir per apoptosi. Les cèl·lules del centre germinal (centròcits i centroblasts) expressen la proteïna bcl-6, que és un marcador d'aquelles cèl·lules que han estat en contacte amb el microambient del centre germinal (Cattoretti G, 1995).

Els centroblasts maduren cap a cèl·lules no proliferants, més petites i feses anomenades *centròcits*, que s'acumulen a l'altre pol del centre germinal formant la zona clara, on hi ha una gran concentració de cèl·lules dendrítiques fol·liculars. Els centròcits tornen a expressar gran varietat d'immunoglobulines de superfície, ja que experimenten gran varietat de mutacions somàtiques de la regió variable del gen de les immunoglobulines. Aquells centròcits on la immunoglobulina secretada té poca afinitat per l'antigen entren ràpidament en apoptosi. Pel contrari, si la immunoglobulina secretada pel centròcit troba afinitat per l'antigen presentat per les prolongacions de les cèl·lules dendrítiques centrefol·liculars s'hi uneix i presenta l'antigen a les cèl·lules T de la zona clara del centre germinal. La unió del centròcit amb el limfòcit T rescata el centre germinal de l'apoptosi i el centròcit es diferencia cap a cèl·lula plasmàtica productora d'IgG o IgA (cèl·lula plasmàtica de memòria) (Friedberg JW, 2008).

Els limfomes fol·liculars són tumors de cèl·lules B centrefolliculars, on els centròcits són incapaços d'entrar en apoptosi, perquè tenen la translocació cromosòmica t(14;18) (q32; q21) que no permet la desactivació normal del bcl-2 (Hockenberry DM, 1991). La majoria de

limfomes B difusos de cèl·lules grans estan formats per cèl·lules semblants als centroblasts. El limfoma de Burkitt podria derivar d'un blast molt immadur de la reacció germinal més primerenca (Klein U, 1997). La contrapartida normal de la cèl·lula de Hodgkin/Reed-Sternberg (H/RS) del limfoma de Hodgkin ha estat sotmesa a debat fins fa poc temps: actualment hi ha evidències prou clares que es tracta de limfòcits B del centre germinal, probablement en algun estadi anterior al centroblast (Marafioti T, 2000).

Cèl·lules B monocitoides i de la zona marginal: quan el centre germinal es polaritza cap a zona grisa i zona clara, la zona del mantell es torna més definida i excèntrica, amb la zona més ampla al voltant de la zona clara.

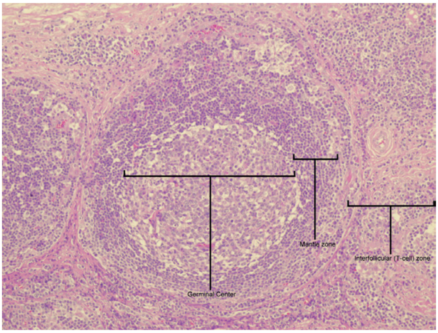


Figura 9: Gangli: Centre germinal. Zona del mantell. Zona T interfollicular.

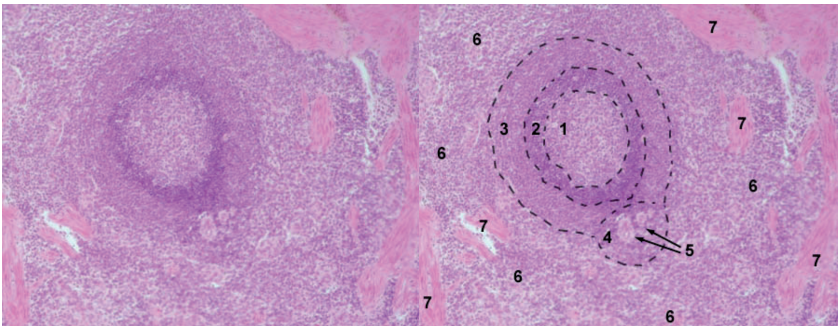


Figura 10: Fol·licle esplènic (H&E): 1. Centre germinal. 2. Zona del mantell. 3. Zona marginal. 4. Àrea periarterial del fol·licle. 5. Arteriola central. 6. Polpa roja. 7. Trabècula.

Les cèl·lules B antigen específiques generades en la reacció del centre germinal surten del fol·licle i reapareixen a la part externa de la zona del mantell, i formen la zona marginal. Aquesta zona marginal és particularment prominent a la melsa, a les plaques de Peyer i als ganglis mesentèrics. Quan les cèl·lules marginals esplèniques es posen en contacte de nou amb un antigen donen lloc a cèl·lules plasmàtiques antigen específiques o cèl·lules B de memòria. Els tumors nascuts de les cèl·lules marginals de la melsa són els limfomes esplènics de la zona marginal. Els limfòcits B monocitoides s'assemblen morfològicament als de la zona marginal esplènica i es poden trobar formant agregats prop dels sinus subcapsulars i corticals dels ganglis reactius (Tierens A, 1999). L'equivalent neoplàsic d'aquesta cèl·lula és el limfoma de cèl·lules B monocitoides o limfoma de la zona marginal ganglionar.

Cèl·lules plasmàtiques: les cèl·lules plasmàtiques productores d'IgG i d'IgA s'acumulen a la medul·la del gangli i formen la població nodal de cèl·lules plasmàtiques. Els precursors immediats de les cèl·lules plasmàtiques de la medul·la òssia deixen el gangli i migren al moll de l'os. Els tumors de cèl·lules plasmàtiques són el mieloma múltiple i el plasmocitoma.

Teixit limfoide associat a mucoses (MALT): al teixit limfoide de l'anell de Waldeyer, plaques de Peyer i ganglis mesentèrics es produeixen les mateixes reaccions immunològiques que al gangli limfàtic quan les cèl·lules B es posen en contacte amb un antigen. Les cèl·lules plasmàtiques generades en el teixit limfoide associat al budell ocupen la làmina pròpia, en lloc de migrar a la medul·la òssia. D'aquesta manera, el teixit limfoide associat a mucoses es caracteritza per fol·licles reactius amb centres germinals, amb zones marginals prominents i nombroses cèl·lules plasmàtiques a la làmina pròpia. Els limfomes nascuts d'aquest teixit limfoide són els anomenats *limfomes extranodals de la zona marginal de tipus MALT* (Friedberg JW, 2008).

1.2.2 Procés de diferenciació de les cèl·lules T

Diferenciació antigen independent de les cèl·lules T

Timòcits corticals: els timòcits corticals són els limfoblasts T. Durant el procés de diferenciació T es produeix el reordenament del gen del receptor d'antigen de les cèl·lules T. A partir d'un procés de proliferació dels precursors T i de selecció per apoptosi es crea una reserva de cèl·lules T madures naïfs (Spits H, 1995). El tumor corresponent a les cèl·lules T en procés de diferenciació al timus és el limfoma/leucèmia limfoblàstic de cèl·lules T precursores.

Cèl·lules T naïfs: les cèl·lules T madures naïfs són petits limfòcits poc proliferatius, que expressen CD4 (*helper*) o CD8 (supressor). Poden trobar-se a la medul·la tímica, circulants en sang i en el paracòrtex dels ganglis limfàtics. Els tumors corresponents a aquestes cèl·lules són els limfomes T perifèrics i alguns casos de leucèmia prolimfocítica T (Friedberg JW, 2008).

Diferenciació antigen dependent de les cèl·lules T

A diferència dels limfòcits B, les cèl·lules T no poden reconèixer els antígens lliures presents en els teixits. És imprescindible que aquests siguin processats pels macròfags per tal que els siguin presentats al lloc del complex major d'histocompatibilitat.

Immunoblasts T: quan una cèl·lula T madura es posa en contacte amb un antigen es transforma en immunoblast. Aquesta reacció es produeix al paracòrtex dels ganglis limfàtics. Alguns limfomes de cèl·lules T madures corresponen probablement a aquesta cel·lularitat.

Cèl·lules T efectores: les cèl·lules T efectores es produeixen a partir de la reacció antigènica d'estimulació de les cèl·lules T. Les cèl·lules efectores del tipus CD4 actuen com a facilitadores (*helper)* i les del tipus CD8 actuen com a supressores quan es fan els estudis in vitro. De totes maneres, ambdós tipus de cèl·lules poden ser citotòxiques. Les CD4 reconeixen els antígens que s'uneixen, a la vegada, als antígens del CHM-II (complex d'histocompatiblitat major classe II) dels macròfags presentadors d'antigen, cèl·lules dendrítiques i cèl·lules B. Els limfòcits CD8 reconeixen els antígens del CHM-I (complex d'histocompatiblitat major classe I) de les cèl·lules epitelials infectades. Els limfòcits T col-

laboradors (CD4+) produeixen citocines, que actuen sobre els limfòcits B i les cèl·lules presentadores d'antigen, i així modulen la resposta immune. Hi ha dos tipus de cèl·lules T col·laboradores: les Th1, que produeixen interleucina-2 i interferó-γ que activen els macròfags i les cèl·lules T citotòxiques que tenen com a objectiu la destrucció de les cèl·lules infectades; i les Th2 que, mitjançant la producció d'interleucines-4, 5, 6 i 10, ajuden els limfòcits B a produir anticossos. Les relacions entre els diferents tipus de limfòcits T i les neoplàsies limfoides que se'n deriven no estan tan clares com en el cas dels limfòcits B. De totes maneres, sembla que alguns limfomes T perifèrics corresponen certament a cèl·lules T efectores: la micosi fungoide prové d'un limfòcit T efector i madur CD4+, el limfoma T hepatoesplènic prové de cèl·lules T esplèniques i la leucèmia limfocítica de cèl·lules grans granulars té l'equivalent no maligne en els limfòcits T madurs CD8+ (Friedberg JW, 2008).

Cèl·lules NK: són la tercera línia de cèl·lules limfoides, que provenen probablement d'un progenitor T. Les cèl·lules NK sols reconeixen les seves pròpies molècules de superfície del CHM-I i destrueixen aquelles que no les posseeixen (per exemple, cèl·lules infectades per virus i cèl·lules tumorals). Les cèl·lules NK són una petita proporció dels limfòcits circulants a la sang perifèrica, i són fenotípicament lleugerament més grans que els limfòcits B i T i contenen grànuls citoplasmàtics (limfòcits grans granulars). Els limfomes que deriven de les cèl·lules NK són els limfomes perifèrics de cèl·lules NK/T i alguns tipus de leucèmies de cèl·lules grans granulars (Friedberg JW, 2008).

1.3 Classificació de les neoplàsies limfoides i els altres tumors hematològics

Els diferents tipus de limfoma posseeixen una sèrie de particularitats morfològiques, tant des del punt de vista citològic com del de la seva distribució dins dels òrgans limfoides afectats (ganglis o teixits extraganglionars), que permeten en molts casos la seva identificació, diagnòstic i classificació. Aquesta primera impressió diagnòstica es fa més precisa amb l'ús de tècniques immunohistoquímiques que permeten identificar antígens específics i productes de l'expressió de gens de cada estirp limfoide, i, fins i tot, de subtipus concrets de limfoma. Determi-

nats limfomes acostumen a tenir alteracions citogenètiques (translocacions, fusions de gens, etc.) que els fan identificables aplicant les tècniques oportunes de biologia molecular. L'evolució del coneixement de la biologia de les neoplàsies limfoides ha permès que tota aquesta sèrie de tècniques diagnòstiques s'hagin anat afegint al panell de determinacions que usualment s'utilitzen per a la classificació correcta d'un determinat limfoma. La història de la classificació dels limfomes ha evolucionat paral·lelament amb aquests coneixements.

La classificació actual de les neoplàsies limfoides té com a fita històrica la publicació l'any 1994 per part de l'International Lymphoma Study Group de la *Revisted European and American Lymphoma (REAL) lymphoma classification* (Harris NL, 1994). Aquesta classificació va ser la primera a tenir en compte els aspectes morfològics, immunofenotípics, citogenètics i clínics de les diferents entitats neoplàsiques limfoides (taula I).

B-Cell Neoplasms
I. Precursor B-cell neoplasm: Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
II. Peripheral B-cell neoplasms
  1. B-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
  2. Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma
  3. Mantle cell lymphoma
  4. Follicle center lymphoma, follicular
     Provisional cytologic grades: I (small cell), II (mixed small and large cell), III (large cell)
     Provisional subtype: diffuse, predominantly small cell type
  5. Marginal zone B-cell lymphoma
     Extranodal (MALT-type +/− monocytoid B cells)
     Provisional subtype: Nodal (+/− monocytoid B cells)
  6. Provisional entity: Splenic marginal zone lymphoma (+/− villous lymphocytes)
  7. Hairy cell leukemia
  8. Plasmacytoma/plasma cell myeloma
  9. Diffuse Large B-cell lymphoma*
     Subtype: Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
  10. Burkitt's lymphoma
  11. Provisional entity: High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like*

T-Cell and Putative NK-Cell Neoplasms
I. Precursor T-cell neoplasm: Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia
II. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms
  1. T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia
  2. Large granular lymphocyte leukemia (LGL)
     T-cell type
     NK-cell type
  3. Mycosis fungoides/Sezary syndrome
  4. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified*
     Provisional cytologic categories: medium-sized cell, mixed medium and large cell, large cell, lymphoepithelioid cell
     Provisional subtype: Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
     Provisional subtype: Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
  5. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD)
  6. Angiocentric lymphoma
  7. Intestinal T-cell lymphoma (+/− enteropathy associated)
  8. Adult T-cell lymphoma/leukemia (ATL/L)
  9. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD30$^+$, T- and null-cell types
  10. Provisional entity: Anaplastic large-cell lymphoma, Hodgkin's-like

Hodgkin's Disease
I. Lymphocyte predominance
II. Nodular sclerosis
III. Mixed cellularity
IV. Lymphocyte depletion
VI. Provisional entity: Lymphocyte-rich classical HD

* These categories are thought likely to include more than one disease entity.

Taula I: Llista de neoplàsies limfoides reconegudes per l'International Lymphoma Study Group (REAL), tal com s'enumeraven a la publicació original de 1994. Amb la seva incorporació a la classificació de l'OMS va experimentar uns canvis mínims (Harris N, 1994).

Malgrat que la classificació de la REAL dels limfomes pot semblar més una enumeració que no pas una classificació de les diferents neoplàsies que es deriven dels limfòcits, el seu ús va ser àmpliament acceptat pels patòlegs i pels clínics, ja que es tracta d'una llista de les malalties reals del teixit limfoide. D'aquesta manera, la REAL va ser incorporada, amb mínimes modificacions, l'any 2001 a la nova Classificació dels Tumors dels Teixits Hematopoètics i Limfoides de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), que inclou també les neoplàsies derivades de les altres línies cel·lulars del teixits hematopoètics: limfoide, mieloide i histiocítica (Harris NL, 1999; Jaffe ES, 2001). Per a la confecció de la classificació de l'OMS s'aplicaren els principis de la REAL a les neoplàsies mieloides i histiocítiques. Una de les conclusions importants va ser que l'agrupament per criteris clínics de les neoplàsies limfoides no era necessària ni desitjable: el tractament per a un pacient està determinat pel subtipus específic de limfoma, amb l'addició del grau, si s'escau, i els factors pronòstics clínics. Aquest consens internacional en la classificació de les neoplàsies hematològiques està sotmès a revisions periòdiques per un comitè d'experts, que hi introdueix les variacions pertinents a mesura que el coneixement d'aquestes malalties va evolucionant (Swerdlow SH, 2008) (taules II, III i IV).

Myeloproliferative diseases
Chronic myelogenous leukemia, Philadelphia chromosome positive (t(9;22)(qq34;q11), BCR/ABL)
Chronic neutrophilic leukemia
Chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome
Chronic idiopathic myelofibrosis
Polycythemia vera
Essential thrombocythemia
Myeloproliferative disease, unclassifiable
Myelodysplastic/myeloproliferative diseases
Chronic myelomonocytic leukemia
Atypical chronic myelogenous leukemia
Juvenile myelomonocytic leukemia
Myelodysplastic syndromes
Refractory anemia
With ringed sideroblasts
Without ringed sideroblasts

Refractory cytopenia (myelodysplastic syndrome) with multilineage dysplasia	
Refractory anemia (myelodysplastic syndrome) with excess blasts	
5q- syndrome	
Myelodysplastic syndrome, unclassifiable	
*Acute myeloid leukemias**	
AMLs with recurrent cytogenetic translocations	
AML with t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alpha)/ETO	
Acute promyelocytic leukemia (AML with t(15;17)(q22;q11-12) and variants, PML/RAR-alpha)	
AML with abnormal bone marrow eosinophils (inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q11), CBFß/MYH11X)	
AML with 11q23 (MLL) abnormalities	
AML with multilineage dysplasia	
With prior myelodysplastic syndrome	
Without prior myelodysplastic syndrome	
AML and myelodysplastic syndromes, therapy-related	
Alkylating agent–related	
Epipodophyllotoxin-related (some may be lymphoid)	
Other types	
*Acute myeloid leukemias**	
AML not otherwise categorized	
	AML minimally differentiated
	AML without maturation
	AML with maturation
	Acute myelomonocytic leukemia
	Acute monocytic leukemia
	Acute erythroid leukemia
	Acute megakaryocytic leukemia
	Acute basophilic leukemia
	Acute panmyelosis with myelofibrosis
Acute biphenotypic leukemias	
* Abbreviation: AML, acute myeloid leukemia.	

Taula II: Classificació de les neoplàsies mieloides proposada per l'OMS.

B-Cell neoplasms

Precursor B-cell neoplasm

Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
(precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia)

Mature (peripheral) B-cell neoplasms*

B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma

Splenic marginal zone B-cell lymphoma (+/- villous lymphocytes)

Hairy cell leukemia

Plasma cell myeloma/plasmacytoma

Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type

Nodal marginal zone B-cell lymphoma (+/- monocytoid B cells)

Follicular lymphoma

Mantle-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma

Mediastinal large B-cell lymphoma

Primary effusion lymphoma

B-Cell neoplasms

Precursor B-cell neoplasm

Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
(precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia)

Mature (peripheral) B-cell neoplasms*

B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma

Splenic marginal zone B-cell lymphoma (+/- villous lymphocytes)

Hairy cell leukemia

Plasma cell myeloma/plasmacytoma

Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type

Nodal marginal zone B-cell lymphoma (+/- monocytoid B cells)

Follicular lymphoma

Mantle-cell lymphoma

Diffuse large B-cell lymphoma

Mediastinal large B-cell lymphoma

Primary effusion lymphoma

Burkitt's lymphoma/Burkitt cell leukemia

T-cell and NK-cell neoplasms

Precursor T-cell neoplasm

Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia

(precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia)

Mature (peripheral) T-cell neoplasms*

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell granular lymphocytic leukemia

Aggressive NK-cell leukemia

Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1+)

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-type T-cell lymphoma

Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides/Sezary syndrome

Anaplastic large-cell lymphoma, T/null cell, primary cutaneous type

Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise characterized

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Anaplastic large-cell lymphoma, T/null cell, primary systemic type

Hodgkin's lymphoma (Hodgkin's disease)

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma

Classical Hodgkin's lymphoma

Nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma (grades 1 and 2)

Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma

Mixed cellularity Hodgkin's lymphoma

Lymphocyte depletion Hodgkin's lymphoma

Abbreviations: HTLV1+, human T-cell leukemia virus; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; NK, natural killer.

*B- and T-/NK-cell neoplasms are grouped according to major clinical presentations (predominantly disseminated/leukemic, primary extranodal, predominantly nodal).

Taula III: Classificació de les neoplàsies limfoides proposada per l'OMS.

Macrophage/histiocytic neoplasm
Histiocytic sarcoma
Dendritic Cell neoplasms
Langerhans cell histiocytosis
Langerhans cell sarcoma
Interdigitating dendritic cell sarcoma/tumor
Follicular dendritic cell sarcoma/tumor
Dendritic cell sarcoma, not otherwise specified

Taula IV: Classificació de les neoplàsies de cèl·lules histiocítiques i dendrítiques proposada per l'OMS.

1.4 Evolució històrica de la classificació de les neoplàsies limfoides

Amb la publicació de Thomas Hodgkin l'any 1832 a Medical-Chirurgical Transactions del seu article titulat «On some of the morbid appearances of the absorbant glands and spleen» (Hodgkin T; 1832) començava la història de l'estudi dels limfomes. De llavors ençà, i a mesura que anava augmentant la informació de què es disposava sobre aquest conjunt de patologies, la comunitat mèdica ha passat per èpoques fosques, on semblava que tota aquesta quantitat de noves dades no arribaria mai a plasmar-se en un vertader coneixement de la malaltia. La veritat és que per endreçar una cosa, moltes vegades cal desendreçar-la abans i això és el que ha succeït en l'evolució del coneixement científic de les síndromes limfoproliferatives.

L'any 1863, R. Virchow va usar el terme *limfosarcoma* per referir-se a les neoplàsies limfoides de curs fatal que ocorrien en absència de leucèmia (cèl·lules malignes a la sang) (Virchow R, 1863). Trenta anys després, Kundrat va rescatar el terme per descriure una malaltia neoplàsica limfoide diferent de la malaltia de Hodgkin i de la leucèmia (Kundrat H, 1893)

La primera classificació dels limfomes es va publicar l'any 1942 per Gall i Mallory (Gall EA, 1942), i separava els limfomes en set grups, dos de corresponents a la malaltia de Hodgkin (limfoma de Hodgkin i sarcoma de Hodgkin) i els cinc restants eren els limfomes no hodgkinians (taula V).

Stem cell lymphoma
Clasmatocytic lymphoma
Lymphoblastic lymphoma
Lymphocitic lymphoma
Hodgkin's lymphoma
Hodgkin's sarcoma
Follicular lymphoma

Taula V: Classificació de Gall i Mallory dels limfomes.

Entre altres intents classificatoris destaca el de Gall i Rappaport, que fou la base de la classificació de Rappaport, que es publicà l'any 1966 i que va aconseguir gran acceptació per part dels clínics, especialment als Estats Units (Rappaport H, 1966). Descrivia deu classes de limfoma a partir de cinc tipus de cèl·lules, cadascuna de les quals podia adoptar un patró nodular o difús dins del gangli (taula VI). Un dels mèrits més importants d'aquesta classificació va ser que proveïa el clínic d'una gran informació pronòstica, de manera que per a cada tipus citològic l'arquitectura nodular era més favorable que la difusa.

Nodular lymphomas	*Diffuse lymphomas*
Well-differentiated lymphocytic	Well-differentiated lymphocytic
Poorly differentiated lymphocytic	Poorly differentiated lymphocytic
Mixed lymphocytic and histiocytic	Mixed lymphocytic and histiocytic
Undifferentiated	Undifferentiated
Hodgkin's disease	Hodgkin's disease

Taula VI: Classificació de Rappaport dels limfomes.

La classificació de Lukes i Collins va pretendre diferenciar els limfomes d'origen B i T únicament per mètodes morfològics (que eren dels que es disposava en aquella època) (Lukes RJ, 1974). Aquesta va rebre múltiples crítiques, però conceptualment va ser un avanç en el qual s'han basat les classificacions més modernes, com les versions actualitzades de la classificació de Kiel, la REAL i la de l'OMS (taula VII).

I. U cell (undefined cell) type
II. T cell tipes
Mycosis fungoides and Sézary's syndrome
Convoluted lymphocyte
? Immunoblastic sarcoma (of T cells)
? Hodgkin's disease
III. B cell types
Small lymphocyte
Follicular center cell (FCC) types (follicular, diffuse, follicular and diffuse and sclerotic)
Small cleaved
Large cleaved
Small noncleaved
Large noncleaved
Immunoblastic sarcoma of B cells
IV. Histiocytic type
V. Unclassificable

Taula VII: Classificació de Lukes i Collins dels limfomes.

La primera versió de la classificació de Kiel, deguda a Lennert i col·laboradors, va publicar-se l'any 1975 i es basava, de la mateixa manera que les classificacions precedents, únicament en criteris morfològics (Lennert K, 1975). Aquesta va ser tan àmpliament seguida a Europa com ignorada a Amèrica, inversament al que va succeir amb la de Rappaport. Una actualització posterior, l'any 1988, va incloure criteris immunològics i de biologia tumoral que permeteren diferenciar entre els limfomes d'estirp B i T (Stansfeld AG, 1988) (taula VIII).

B-cell	*T-cell*
Low Grade Malignancy Lymphocytic: CLL Prolymphocytic leukemia Hairy-cell leukemia Lymphoplasmacytic/citoid (immunocytoma) Plasmacytic Centroblastic/centrocytic -Follicular +/- diffuse -Diffuse Centrocytic	Low Grade Malignancy Lymphocytic: CLL Prolymphocytic leukemia Small, cerebriform cell–micosi fungoide, Sézary's syndrome. Lymphoepithelioid (Lennert's lymphoma) Angioimmunoblastic (AILD) T zone Pleomorphic, small cell (HTLV-1 +/-)
High Grade Malignancy Centroblastic Immunoblastic Large cell anaplastic (Ki1+) Burkitt lymphoma Lymphoblastic	High Grade Malignancy Pleomorphyc , medium and large cell (HTLV-1 +/-) Immunoblastic (HTLV-1 +/-) Large cell anaplastic (Ki1+) Lymphoblastic
Rare Types	Rare Types

Taula VIII: Classificació de Kiel dels limfomes, amb les modificacions de 1988.

Una fita històrica quant a la possibilitat de posar-se d'acord els patòlegs i els clínics va ser la creació de la classificació popularment anomenada *Working Formulation*, que pretenia ser un intent de fusionar consensuadament les classificacions precedents o, pel cap baix, establir un sistema de traducció entre aquestes. La *Working Formulation for Clinical Usage* es publicà l'any 1982 (National Cancer Institute, 1982) i, des de llavors fins a l'aparició de la classificació de la REAL l'any 1994, va ser acceptada per la comunitat científica internacional. Es basava en estudis morfològics amb tincions amb hematoxilina-eosina (sense estudis immunohistoquímics) i en dades clíniques (corbes de supervivència, edat, sexe, llocs anatòmics de presentació i extensió de la malaltia). Durant molts anys, la informació subministrada per aquesta classificació va ser suficient per permetre al clínic escollir el tractament idoni per a cada subtipus de limfoma (taula IX).

Low grade

- *a)* Malignant lymphoma, small lymphocytic
  - Consistent with chronic lymphocytic leukemia
  - Plasmacytoid
- *b)* Malignant lymphoma, follicular, predominantly small cleaved cell.
  - Diffuse areas
  - Sclerosis
- *c)* Malignant lymphoma, follicular, mixed, small cleaved and large cell.
  - Diffuse areas
  - Sclerosis

Intermediate grade

- *d)* Malignant lymphoma, follicular, predominantly large cell.
  - Diffuse areas
  - Sclerosis
- *e)* Malignant lymphoma, diffuse, small cleaved cell.
  - Sclerosis
- *f)* Malignant lymphoma, diffuse, mixed, small and large cell.
  - Sclerosis
  - Epithelioid cell component
- *g)* Malignant lymphoma, diffuse, large cell.
  - Cleaved cell
  - Non-cleaved cell
  - Sclerosis

High grade

- *h)* Malignant lymphoma, large cell, immunoblastic
  - Plasmacytoid
  - Clear cell
  - Polimorphous
  - Epithelioid cell component
- *i)* Malignant lymphoma, lymphoblastic
  - Convoluted cell
  - Nonconvoluted cell
- *j)* Malignant lymphoma, small noncleaved cell.
  - Burkitts
  - Follicular areas

Miscellaneous

- Composite
- Mycosis fungoides
- Histiocytic
- Extramedullary plasmacytoma
- Unclassifiable
- Other

Taula IX: *The Working Formulation for Clinical Usage*.

Amb el temps, el coneixement més profund de la limfomagènesi a partir dels diferents estadis maduratius de la cel·lularitat limfoide i la universalització progressiva de la immunohistoquímia en el diagnòstic patològic de les neoplàsies va portar a formular les darreres versions classificatòries dels limfomes (REAL i OMS) que són les utilitzades avui en dia de manera general.

1.5 Història natural i expressió clínica de les neoplàsies limfoides

1.5.1 Limfoma de Hodgkin

La presentació clínica habitual de l'LH és en forma de creixement adenopàtic. Els grups ganglionars que se'n veuen més afectats són els de localització supradiafragmàtica, especialment les zones cervical, supraclavicular i mediastínica. L'afectació infradiafragmàtica (inguinal, retroperitoneal, ilíaca, etc.) és molt menys freqüent. Si la malaltia es troba en estadis més avançats, s'hi poden afegir els anomenats *símptomes sistèmics* o *símptomes B* (vegeu més endavant la classificació d'Ann Arbor dels limfomes), que consisteixen en febre, pèrdua de pes i sudoració. La pruïja és un símptoma que pot estar present en casos d'elevada càrrega tumoral. Generalment, els grups ganglionars afectats es troben en contigüitat, a diferència dels limfomes no hodgkinians, on l'afectació adenopàtica és més saltejada, és a dir, deixa àrees ganglionars indemnes entre altres d'afectades. L'anèmia és la citopènia més freqüent en l'LH i es pot trobar en absència d'afectació de medul·la òssia. Pel contrari, la trombocitopènia i la neutropènia són excepcionals si el moll de l'os no està envaït (López JJ, 1984; Aisenberg AC, 1991).

La presentació clínica i la història natural de l'LH pot ser diferent segons les variants histològiques d'aquest. L'LH clàssic variant esclerosi nodular (EN), que representa el 40-70% del total de casos d'LH al món desenvolupat, acostuma a afectar adenopaties laterocervicals, supraclaviculars i mediastíniques. L'edat d'aparició és en adolescents i adults joves, i és inusual per damunt dels 50 anys. És l'únic subtipus histològic més freqüent en dones. Els estadis avançats són poc comuns, així com la simptomatologia sistèmica. Sense tractament té tendència a restar localitzat durant llargs períodes de temps i té, en general, molt bon pronòstic. El subtipus histològic anomenat *de cel·lularitat mixta* (CM) representa

aproximadament el 20% dels casos d'LH al món occidental, es dóna en edats més avançades que l'EN i és més freqüent en homes. Es diagnostica més vegades com a malaltia disseminada que la variant histològica anterior. Clàssicament ha representat un calaix de sastre, on s'hi classificaven aquells casos d'LH que no complien criteris per ser inclosos en un altre subtipus histològic. La histologia menys freqüent en l'LH és la variant de depleció limfocítica, amb únicament l'1% de tots els casos. Es presenta en pacients vells, predominantment en homes, i són freqüents els estadis avançats amb grans masses retroperitoneals i símptomes B. També es presenta en pacients amb infecció pel VIH. Per totes aquestes associacions és la que té pitjor pronòstic (Aisemberg AC, 1991).

L'LH de predomini limfocític representa el 5% de tots els casos. És més freqüent en joves de menys de 35 anys, amb predominança del sexe masculí. Generalment, es tracta d'estadis precoços en forma d'afectació ganglionar perifèrica solitària i rarament presenten símptomes B. Sense tractament, és la histologia que té el curs més indolent de totes les variants d'LH (Aisemberg AC, 1991). Els estudis de biologia molecular han permès diferenciar dos tipus de limfomes que abans eren classificats dins del predomini limfocític: l'LH clàssic ric en limfòcits i l'LH de predomini limfocític nodular. Així, doncs, les antigues variants histològiques queden dins de l'anomenat *LH clàssic* i la de predomini limfocític nodular es considera una histologia a part dins de l'LH. Des del punt de vista clínic, ambdues formes cursen de manera indolent, però aquesta darrera presenta major probabilitat de recidiva, fins i tot després d'intervals lliures de malaltia molt prolongats (Nogová L, 2008).

1.5.2 Limfoma no hodgkinià

Els limfomes no hodgkinians (LNH) constitueixen una sèrie de malalties amb presentació clínica i història natural molt diversa. Des del punt de vista de la localització, és important diferenciar dos tipus de patologies: aquelles que s'originen als ganglis limfàtics,dits *limfomes ganglionars o nodals* (de l'anglès *node*) i aquelles que ho fan sobre altres estructures anatòmiques (pell, estómac, budell, tiroide, pulmó, melsa, amígdala, etc.). Aquests darrers s'anomenen *limfomes extraganglionars o extranodals* i representen, aproximadament, una tercera part de tots els limfomes. Els LNH extraganglionars poden afectar secundàriament els

ganglis limfàtics i altres òrgans limfoides. Els signes i els símptomes de la malaltia dependran dels òrgans i de les localitzacions ganglionars afectades pel limfoma; així, en el cas d'un limfoma gàstric primari la clínica serà deguda a les complicacions locals del tumor a l'estómac (dolor epigàstric, hemorràgia digestiva, etc.) i si l'afectació limfomatosa és prominentment adenopàtica, els símptomes seran els originats per la compressió de les adenopaties sobre les diferents estructures veïnes. Quan un limfoma afecti la medul·la òssia, la clínica serà aquella que es derivi de la insuficiència medul·lar i serà diferent segons la sèrie sanguínia que se'n vegi més afectada (Rifà J, 1984).

La incidència dels LNH augmenta amb l'edat, però poden ser diagnosticats en qualsevol moment de la vida. Els limfomes i leucèmies infantils, per bé que són rars, representen els tumors més freqüents a aquesta edat.

Tot i que els LNH són més de vint malalties diferents, des del punt de vista de l'evolució clínica es divideixen en tres grans grups:

- *Limfomes indolents:* anomenats també *limfomes de baix grau de malignitat*. El seu curs sense tractament es pot perllongar durant molts anys (fins a quinze o vint), amb adenopaties o afectacions extraganglionars de creixement lent (cutània, gastrointestinal, etc.) i sense símptomes sistèmics. Habitualment, es diagnostiquen en estadis avançats, especialment aquells que són primàriament ganglionars. Les histologies més representatives són els limfomes fol·liculars, el limfoma limfocític de cèl·lules petites/leucèmia limfàtica crònica i els limfomes MALT.

- *Limfomes agressius:* coneguts també com a *limfomes d'alt grau*. Sense tractament, el pacient pot morir en mesos, ja que són d'un creixement més ràpid. Són més freqüentment nodals que extranodals i la histologia que millor els representa és el limfoma B difús de cèl·lules grans.

- *Limfomes altament agressius:* habitualment són la versió adenopàtica de les leucèmies agudes d'estirp limfoide. Es comporta de manera extremadament agressiva i poden conduir el pacient a la mort en dies o setmanes, si no s'instaura el tractament corresponent. Els limfomes limfoblàstics i el limfoma de Burkitt en són les histologies més representatives.

Així doncs, en el cas dels LNH tindrem històries naturals que variaran segons les combinacions entre les diferents localitzacions (nodals i extranodals) i el comportament més o menys agressiu inherent a la seva variant histològica.

1.5.3 Mieloma múltiple

Es tracta d'una neoplàsia que afecta gairebé exclusivament població adulta, especialment a partir dels 70 anys. En el mieloma múltiple (MM), les manifestacions clíniques es produeixen, principalment, a causa de la invasió de la medul·la òssia per les cèl·lules plasmàtiques neoplàsiques i per l'alteració que els productes d'aquestes (immunoglobulines, citocines...) produeixen als diferents òrgans. Les citopènies resultants de la mieloptisi condicionen la clínica d'anèmia, sagnats per trombocitopènia i la susceptibilitat a les infeccions per la neutropènia. La hiperproducció d'una immunoglobulina monoclonal no funcionant s'associa a hipogammaglobulinèmia, que és la causa més important de la immunosupressió dels pacients amb MM. D'aquesta manera, la primera causa de mort en l'MM són les infeccions. Les citocines produïdes per les cèl·lules mielomatoses afavoreixen la resorció òssia i donen lloc a lesions lítiques esquelètiques i a hipercalcèmia humoral. És freqüent la insuficiència renal, que és de causa multifactorial: dipòsits de cadenes lleugeres, pielonefritis, hiperuricèmia, hipercalcèmia, amiloïdosi, etc. Els cúmuls de cèl·lules plasmàtiques a ossos i més rarament a teixits tous produeixen els anomenats *plasmocitomes*. Excepcionalment, es poden trobar plasmocitomes com a única manifestació de la malaltia (en absència d'infiltració de medul·la òssia); en aquests casos, es parla de *plasmocitoma solitari*, que pot ser ossi o extraossi. A diferència de la majoria de malalties limfoproliferatives, l'MM no s'associa a limfadenopatia ni hepatosplenomegàlia. L'MM és una neoplàsia incurable, amb una supervivència mitjana de 3-4 anys (Bladé J, 1991).

1.5.4 Leucèmia limfàtica aguda

Les manifestacions clíniques de la leucèmia limfoblàstica aguda (LLA) són el resultat de la fallida de la funció de la medul·la òssia causada per la infiltració neoplàsica d'aquesta.

Els pacients presenten, de manera aguda, astènia per la síndrome anèmica, diàtesi hemorràgica i clínica d'infeccions secundàries a la neutropènia. La febre, la pèrdua de pes i les sudoracions nocturnes són també freqüents. Els dolors ossis, la dispnea i la focalització al sistema nerviós central (SNC) poden ser manifestacions de la leucòstasi (ocupació del moll de l'os, dels capil·lars pulmonars i cerebrals per cèl·lules leucèmiques). A l'exploració física poden trobar-se adenopaties perifèriques i hepatosplenomegàlia. A les LLA és molt més freqüent l'afectació de l'SNC que en les leucèmies mieloblàstiques agudes (Kebiaei P, 2008).

El curs clínic pot ser ràpidament mortal, si no s'inicia el tractament específic de la leucèmia en poques hores.

1.5.5 Leucèmia limfàtica crònica

La leucèmia limfàtica crònica (LLC) i el limfoma limfocític de cèl·lules petites (LLCP) són dues expressions clíniques de la mateixa malaltia. L'LLC cursa predominantment amb afectació hemoperifèrica, mentre que en el cas de l'LLCP l'afectació poliadenopàtica és la manifestació clínica més rellevant. Segons la classificació de l'OMS de les Malalties del Sistema Hematopoètic i Teixits Limfoides, es tracta d'una sola malaltia en estadis diferents.

Alguns pacients afectats per LLC en estadis inicials, amb limfocitosi exclusivament (estadi 0 de Rai), romanen en aquesta situació durant anys, sense que en cap moment s'evidenciï progressió adenopàtica. A banda, hi ha casos d'LLCP limitats a un territori ganglionar, sense afectació de sang perifèrica ni de medul·la òssia.

Les manifestacions clíniques de l'LLC es deuen a l'acumulació monoclonal de limfòcits madurs, funcionalment incompetents, en els teixits del sistema hemopoètic i limfoide. Les més habituals són la síndrome anèmica, l'aparició de poliadenopatia generalitzada i l'esplenomegàlia. Els pacients són més vulnerables a les infeccions bacterianes, especialment pulmonars, i a la reactivació de virus latents com el de l'herpes (Sans-Sabrafen J, 1984).

L'LLC és una malaltia crònica, fins a l'actualitat incurable, la història natural de la qual es pot perllongar, en alguns malalts, durant més de vint anys. En altres casos, les seves complicacions, un curs clínic més agressiu o la transformació histològica poden comportar la mort del pacient en pocs anys.

1.6 Diagnòstic, estadiatge i factors pronòstics de les neoplàsies limfoides

1.6.1 Limfoma de Hodgkin

Per al diagnòstic de l'LH cal la biòpsia-exèresi d'una adenopatia clínicament sospitosa d'estar afectada. L'LH té una característica única que la diferencia de la resta d'entitats tumorals: dins la massa tumoral, tan sols l'1% de totes les cèl·lules són neoplàsiques (les cèl·lules de Hodgkin i de Reed-Sternberg o H/RS) i la resta, formen part de la reacció inflamatòria reactiva (l'anomenat *ambient hodgkinià*) constituïda per limfòcits, cèl·lules plasmàtiques, eosinòfils i histiòcits. Atès que és imprescindible la identificació de cèl·lules d'H/RS per al diagnòstic d'un LH, l'obtenció de material histològic suficient és d'una importància capital, de manera que la punció aspirativa amb agulla fina no és una tècnica recomanable (Aisenberg A, 1991).

Per efectuar el diagnòstic d'extensió de la malaltia, cal practicar una exploració física completa (insistint sobretot en les zones adenopàtiques perifèriques i en la presència d'esplenomegàlia o hepatomegàlia), una anàlisi de sang completa, una TC toràcica i abdominal, i una biòpsia de medul·la òssia. Encara és motiu de controvèrsia si la tomografia per emissió de positrons forma part del diagnòstic d'extensió estàndard de l'LH (ESMO, 2005).

Una vegada estudiada l'extensió de la malaltia, l'estadiatge del limfoma es fa utilitzant el sistema clàssic d'Ann Arbor (Carbone PP, 1971; Rosenberg SA, 1971), que encara és vigent amb una sèrie de modificacions realitzades l'any 1989 pel *Committee Convened to Discuss the Evaluation and Staging of Patients with Hodgkin's Disease: Costwolds Meeting* (Lister TA, 1989) (taula X).

Estadi I: afectació d'una regió ganglionar
Estadi II: afectació de més d'una regió ganglionar al mateix costat del diafragma
Estadi III: afectació de regions ganglionars en ambdós costats del diafragma
Estadi IV: afectació d'òrgans extralimfàtics
B: sudoració, pèrdua de pes o febre
A: cap dels símptomes anteriors
S: afectació esplènica
E: afectació extralimfàtica

Taula X: Resum del sistema d'estadiatge d'Ann Arbor.

En general, en qualsevol patologia tumoral, l'estadi al moment del diagnòstic és el factor pronòstic més important. En l'LH això és només parcialment cert: poden haver-hi casos en estadi I amb pitjor pronòstic que alguns estadis III. Per exemple, un estadi I en forma de gran massa retroperitoneal en un pacient de 65 anys, amb anèmia, VSG elevada i símptomes B pot tenir pitjor pronòstic que un estadi III, amb afectació esplènica i supraclavicular de poc volum, asimptomàtic, i amb un hemograma i una VSG normals. L'ús de la quimioteràpia moderna ha permès "equalitzar" el pronòstic de la majoria de pacients amb LH i són altres factors pronòstics, a més a més de l'estadi, els que defineixen les possibilitats de curació del limfoma.

Per als estadis precoços (I i II d'Ann Arbor) diversos grups cooperatius han desenvolupat índexs pronòstics a partir de les variables conegudes com a adverses. Els dos més utilitzats són els de l'EORTC (*European Organization for Research and Treatment on Cancer*) (Cosset JM, 1992) i els del GHSG (*German Hodgkin Study Group*) (Diehl V; 2003). Els factors pronòstics adversos més universalment acceptats són: existència de gran massa mediastínica (Bulky), presència de símptomes B, VSG > 50, tres o més àrees ganglionars afectades i edat > 50 anys. Els pacients amb estadis precoços i factors de mal pronòstic han de ser tractats amb esquemes per a l'LH en estadis avançats.

Per als pacients amb LH avançat (estadis III i IV d'Ann Arbor), l'*International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease* (Hansenclever D, 1998) va confeccionar un índex pronòstic basat en la presència o no dels factors següents: albúmina < 4 g/dl, hemoglobina < 10,5 g/dl, sexe masculí, edat ≥ de 40 anys, estadi IV d'Ann Arbor, leucòcits > 15.000/mm^3 i limfòcits < 600/mm^3. La probabilitat d'estar viu i lliure de recidiva als cinc anys per a un pacient sense cap d'aquests factors pronòstics adversos és del 84%, mentre que si en presenta cinc o més les probabilitats disminueixen fins al 42%. Els malalts en estadis avançats amb factors pronòstics adversos són els candidats ideals per ser inclosos en assajos clínics amb noves modalitats terapèutiques.

1.6.2 Limfoma no hodgkinià

El diagnòstic histològic d'un LNH ha de fer-se a partir de la biòpsia d'una adenopatia en el cas dels limfomes ganglionars (a poder ser l'exèresi d'un gangli sencer) i a partir d'una biòpsia generosa de l'òrgan afectat en els limfomes extraganglionars. En algunes situacions, com en els limfomes primaris esplènics o testiculars, el diagnòstic requereix l'exèresi completa de l'òrgan. El fet de disposar de material histològic suficient permetrà l'estudi de la població limfocitària neoplàsica, a més de la seva distribució dins de l'arquitectura del gangli o de l'òrgan (limfàtic o extralimfàtic) afectat.

Les exploracions complementàries en l'estudi d'extensió dels LNH no són essencialment diferents de les que es practiquen en l'LH (anàlisi de sang, TC toràcica i abdominal, i biòpsia de medul·la òssia). En algunes histologies d'agressivitat elevada (limfoma limfoblàstic, limfoma de Burkitt) o quan hi ha afectacions extranodals de risc (invasió de medul-la òssia, limfoma testicular primari) es recomana fer l'estudi citològic del líquid cefaloraquidi (Gómez-Codina J, 2002). La indicació de la tomografia per emissió de positrons en l'estadiatge dels LNH està prenent cada vegada més importància, especialment en aquells amb comportament agressiu.

Per a l'estadiatge dels LNH, s'ha adoptat el sistema d'Ann Arbor, igual que per al limfoma de Hodgkin (vegeu-ho més amunt). La diferència més important és la utilització del sufix "E" (extranodal), que en l'LH s'empra en aquells casos on hi ha invasió per contigüitat d'òrgans

extralimfàtics a partir de les adenopaties afectades, i en els LNH es fa servir per a aquells limfomes que s'originen pròpiament als òrgans extralimfàtics (pell, estómac, cervell, tiroide, etc).

Els tres estudis de factors pronòstics més importants en els LNH són els realitzats per *l'International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project* per als limfomes agressius i els que es dissenyaren per ser utilitzats en els limfomes indolents, particularment els fol·liculars.

- L'IPI (*International Prognostic Index*) per als limfomes agressius està basat en la presència de cinc factors pronòstics adversos: estadi III-IV, edat major de 60 anys, lactat deshidrogenasa elevada, estat general mesurat amb l'índex ECOG ≥ 2, i la presència de dos o més llocs extralimfàtics afectats. D'aquesta forma, un pacient amb un limfoma difús de cèl·lules grans sense cap factor pronòstic advers té una probabilitat de supervivència a cinc anys del 73%, mentre que si en presenta 4 o més aquesta probabilitat baixa fins al 26% (*The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*, 1993).

- El FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) recull cinc factors pronòstics adversos: edat major de 60 anys, estadi III-IV, elevació dels nivells de lactat-deshidrogenasa, hemoglobina < 12 g/dl i la presència de més de cinc localitzacions nodals afectades. La presència d'un o menys factors adversos es relaciona amb una supervivència a 10 anys del 70% i a partir de tres factors la supervivència es redueix al 35% a 10 anys (Solal-Celigny, 2004).

- El FLIPI-2 (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2*) es basa en cinc factors pronòstics: β2-microglobulina elevada, el diàmetre major de l'adenopatia més gran superior a 6 cm, infiltració de medul·la òssia, hemoglobina < 12 g/dl i edat major de 60 anys. Si un pacient amb limfoma fol·licular no presenta cap factor advers, en presenta 1 o 2, o més de 2, la probabilitat de supervivència lliure de progressió a cinc anys és de 79,5%, 51,2% i 18,8%, respectivament (Federico M, 2009).

1.6.3 Mieloma múltiple

Davant de la sospita d'MM (ens trobem, en general, davant d'un pacient amb una gammapatia monoclonal) el diagnòstic de confirmació es basa en l'estudi de la medul·la òssia a partir d'un mieloaspirat. La infiltració del moll d'os per més d'un 10% de cèl·lules plasmàtiques o una biòpsia de plasmocitoma, conjuntament amb altres troballes clíniques, analítiques i radiològiques donen el diagnòstic de confirmació d'MM.

A més a més, l'estudi diagnòstic d'un pacient amb MM ha d'incloure una anàlisi de sang amb hemograma, calcèmia, funció renal, β-2-microglobulina, proteïnograma i quantificació d'immunoglobulines, anàlisi d'orina (amb proteïnograma i estudi de proteïnúria de Bence Jones) i seriada òssia radiològica.

Els criteris diagnòstics clàssics dels proposats pel SWOG (*Southwest Oncology Study Group*) per a l'MM són els que es mostren a la taula XI (Durie BGM, 1977), i es basen en dades obtingudes de les anàlisis de sang i orina, del mielograma i de la radiologia òssia.

En general, no és necessari aplicar aquests criteris, ja que el diagnòstic d'un pacient amb mieloma no acostuma a oferir dificultats si presenta la triada típica amb banda monoclonal a sang o orina, infiltració medul·lar per cèl·lules plasmàtiques i lesions osteolítiques. És en els casos en què es planteja el diagnòstic diferencial entre MM i gammapatia monoclonal de significat incert (MGUS), on els criteris diagnòstics clàssics poden tenir el seu paper.

Criteris majors:

I. Plasmocitoma en biòpsia de teixit
II. Plasmocitosi MO > 30%
III. Banda monoclonal:
  IgG > 3,5 g/dl
  IgA > 2,0 g/dl
  BJ orina > 1 g/24 h

Criteris menors:

a. Plasmocitosi MO 10-30%
b. Banda monoclonal inferior a III
c. Lesions òssies lítiques
d. Ig normals residuals: IgM<50mg/dl, IgA<100 mg/dl, IgG<600mg/dl

Diagnòstic de mieloma si:

1. I+b, I+c, I+d (I+a no suficient)
2. II+b, II+c, II+d
3. III+a, III+c, III+d
4. a+b+c; a+b+d

Taula XI: Criteris diagnòstics del SWOG per al mieloma múltiple.

Estadi I: tots els criteris següents:

- Hb >10
- Calcèmia normal
- Rx ossos normals
- Immunoglobulines:
    - IgG < 5 g/dl
    - IgA < 3 g/dl
    - Bence Jones en orina < 4 g/24 h

Estadi II: no classificable en estadi I ni en III

Estadi III: algun dels criteris següents:

- Hb < 8,5
- Calci corregit > 11,5 mg/dl
- Lesions òssies avançades
- Immunoglobulines:
    - IgG > 7 g/dl
    - IgA > 5 g/dl
    - Bence Jones en orina > 12 g/24 h

Subclassificació d'acord amb la funció renal:

a) Creatinina sèrica < 2,0 mg/dl

b) Creatinina sèrica ≥ 2,0 mg/dl

Taula XII: Sistema d'estadiatge de Durie i Salmon per al mieloma múltiple.

L'estadiatge utilitzat fins fa pocs anys va ser el proposat per Durie i Salmon l'any 1975 (Durie BGM, 1975), i és en el qual s'han basat la majoria d'estudis terapèutics en MM (taula XII). A partir de l'any 2005, un nou sistema d'estadiatge l'ha substituït: l'*International Staging System* (ISS), que classifica els pacients afectats per l'MM en tres grups pronòstics exclusivament en funció de dos paràmetres analítics sèrics: la β2-microglobulina i l'albúmina (Greipp PR, 2005). Aquestes dues simples determinacions analítiques proporcionen tanta informació pronòstica com l'antic sistema de Durie i Salmon (taula XIII).

Estadi	*Mitjana de supervivència*
Estadi I: β2-microglobulina < 3,5 mg/l i albúmina > 3,5 g/l	62 mesos
Estadi II: ni estadi I ni estadi II	44 mesos
Estadi III: β2-microglobulina > 5,5 mg/l	29 mesos

Taula XIII: *International Staging System* per al mieloma múltiple.

1.6.4 Leucèmia limfàtica aguda

Davant la sospita clínica d'una LLA, l'anàlisi de sang amb fórmula leucocitària i l'examen de la sang perifèrica al microscopi òptic amb la visualització de blasts donen el diagnòstic de confirmació de leucèmia aguda en la majoria dels casos. A partir d'aquí, el proper pas és la filiació del tipus de leucèmia aguda que es tracta i, per això, és necessari l'aspirat de medul·la òssia, i l'immunofenotipatge i estudi citogenètic dels blasts de sang perifèrica.

Per a l'estadiatge complet, cal fer un examen del líquid cefaloraquidi, per descartar-ne afectació, una radiografia de tòrax, i una TC toràcica i abdominal.

Els factors pronòstics més importants en l'LLA són el nombre de leucòcits en sang perifèrica (pitjor pronòstic si és major de 30.000/ml), l'edat (en forma de variable contínua, amb pronòstic excel·lent en nens i molt pobre a partir dels 50 anys), l'immunofenotip dels blasts (T millor que pre-B i millor que B madures), alteracions citogenètiques (t(9;22) i t(4;11) són de mal pronòstic) i el temps per aconseguir la remissió completa (pitjor pronòstic per damunt de les 4 setmanes) (Kebriaei P, 2008).

1.6.5 Leucèmia limfàtica crònica

La història natural de l'LLC pot variar enormement entre un pacient i un altre, amb una mitjana de supervivència global al voltant dels deu anys, però amb casos extrems que poden oscil·lar entre els dos i els vint. Aquesta variabilitat fa del tot necessari un sistema d'estadiatge i el coneixement dels factors pronòstics principals per adequar el tractament a cada circumstància.

Els dos sistemes d'estadiatge més utilitzats en l'actualitat són el de Rai (Rai KR, 1975) i el de Binet (Binet JL, 1981). Ambdós distingeixen tres grups, de baix, intermedi i alt risc, d'acord amb paràmetres clínics i analítics tan simples com la presència i la distribució de les adenopaties perifèriques, i la presència o no d'alteracions en l'hemograma (taules XIV i XV).

Grup de risc	*Estadi*	*Descripció*	*Mitjana de supervivència*
Baix	0	Limfocitosi	150 mesos
Intermedi	I	Limfocitosi + limfadenopatia	101 mesos
	II	Limfocitosi + hepatomegàlia o esplenomegàlia, amb o sense limfadenopatia	71 mesos
Alt	III	Limfocitosi + anèmia (Hb < 11 g/dl), amb o sense hepatomegàlia, esplenomegàlia o limfadenopatia	19 mesos
	IV	Limfocitosi + trombocitopènia (plaquetes < 100.000/µL), amb o sense hepatomegàlia, esplenomegàlia o limfadenopatia	

Taula XIV: Sistema d'estadiatge de Rai, i grups de risc i relació amb la supervivència.

Estadi	*Descripció*	*Mitjana de supervivència*
A	Afectació de dues o menys àrees ganglionars	Comparable a la població general
B	Afectació de tres o més àrees ganglionars	84 mesos
C	Anèmia (Hb < 10 g/dl) o trombocitopènia (plaquetes < 100.000 /μL)	24 mesos

Taula XV: Sistema d'estadiatge de Binet i relació amb la supervivència.

Les exploracions complementàries recomanades per a l'estudi d'extensió de l'LLC inclouen l'anàlisi de sang amb hemograma complet, bioquímica bàsica, LDH i β2-microglobulina. Generalment, la citometria de flux de sang perifèrica és suficient per al diagnòstic de certesa de l'LLC i, per tant, es podria obviar el mieloaspirat i la biòpsia de medul·la òssia en la majoria de casos.

A més a més de l'estadi, hi ha una sèrie de factors pronòstics que poden informar sobre la velocitat d'evolució de l'LLC. Les dues variables pronòstiques més estudiades són el temps de doblatge limfocitari i el patró d'afectació de la medul·la òssia. El nombre de mesos necessaris per doblar el recompte absolut de limfòcits en sang perifèrica informa de l'agressivitat de l'LLC, de manera que els pacients amb un temps de doblatge limfocitari de més de 12 mesos cursaran habitualment de manera indolent, mentre que aquells amb temps de doblatge per sota d'aquest temps presentaran una malaltia d'evolució més agressiva, amb un interval més curt fins requerir tractament (Montserrat E, 1986). El patró d'afectació medul·lar de tipus difús és un factor pronòstic independent i s'associa amb una supervivència inferior, comparat amb el patró nodular o intersticial (Rozman C, 1984). Altres factors pronòstics clàssics són l'edat, el sexe, l'índex de Karnofsky i la β2-microglobulina, però la seva significació és variable en els diferents estudis.

Les alteracions cromosòmiques a l'LLC han demostrat correlacionar-se amb el curs de la malaltia. Partint d'aquestes variables, poden classificar-se com de baix risc (cariotip normal o 13q-) i d'alt risc (trisomia 12, 11q- i 17p-) (Döhner H, 2000). L'estadi mutacional del gen de la

regió variable de les cadenes pesades de les immunoglobulines (IgVH) i l'expressió del ZAP-70 (*Zeta chain associated protein 70*) o de CD38 a les cèl·lules tumorals es correlacionen amb l'evolució de l'LLC (Shanafelt TD, 2004; Grever MR, 2007; Rassenti LZ, 2008).

1.7 Tractament i supervivència de les neoplàsies limfoides

1.7.1 Limfoma de Hodgkin

La història del tractament de l'LH ha transcorregut de manera paral·lela a la història dels tractaments oncològics. L'LH va ser una malaltia invariablement mortal fins que es va utilitzar la radioteràpia en aquests pacients. Els primers tractaments foren reportats l'any 1939 (Gilbert R, 1939) i foren, posteriorment, perfeccionats per Kaplan (Kaplan HS, 1962). Atès l'abast exclusivament locoregional d'aquesta modalitat terapèutica, els únics pacients curables eren aquells que es trobaven en estadis precoços, en què la totalitat de la malaltia neoplàsica podia englobar-se en el camp de la radioteràpia. Les primeres curacions en pacients amb LH disseminat es varen poder veure amb la introducció de l'ús de la quimioteràpia, especialment de la combinació MOPP (mostassa nitrogenada, vincristina, prednisona i procarbazina) de la mà de Vincent De Vita (De Vita VT, 1970) del National Cancer Institut dels EUA. Aquesta pot considerar-se una de les fites més rellevants en la història de l'oncologia, ja que l'LH va ser la primera neoplàsia en estadi avançat que es va poder guarir gràcies a la quimioteràpia. Des de l'aparició del MOPP, i la seva utilització combinada amb la radioteràpia, l'LH es va convertir en el paradigma de neoplàsia curable. Les modificacions posteriors en el tractament de l'LH s'han dirigit, sobretot, a aconseguir mantenir els nivells de curabilitat tot i disminuint-ne els efectes secundaris, especialment a llarg termini (leucèmies, tumors sòlids, esterilitat). Amb la millora de les tècniques de radioteràpia que permeten la conformació de camps més precisos i la universalització dels acceleradors lineals, la toxicitat dels tractaments ha disminuït, tot i que les segones neoplàsies sòlides radioinduïdes no han pogut ser evitades. L'aparició de combinacions citostàtiques sense alquilants com l'ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina i dacarbazina), introduïda per Gianni Bonnadonna del grup de Milà l'any 1973, han permès, a més d'un moderat increment en el nombre de curacions,

una disminució dràstica de les leucèmies mieloides i de l'esterilitat quimioinduïdes (Santoro A, 1979; Santoro A, 1982).

En el tractament modern de l'LH cal distingir essencialment dues situacions: la malaltia precoç i la malaltia avançada. En general, considerem malaltia precoç la que tenen aquells pacients que es troben en estadis I-IIA, mentre que en general es considera malaltia avançada els que es troben en els estadis IIB, III i IV.

En el tractament dels estadis precoços continua el debat científic sobre la conveniència de mantenir la radioteràpia associada a la quimioteràpia o bé tractar-los amb quimioteràpia exclusivament (Longo DL, 1991). Amb l'administració de sis cicles d'ABVD als pacients en estadis I i II s'aconsegueixen xifres de supervivència lliure de progressió i de supervivència global a 7 anys del 84% i el 96%, respectivament (Rueda A, 2004). De totes maneres, l'escola alemanya manté com a estàndard en els estadis precoços el tractament combinat amb radioteràpia del camp afectat i 2-4 cicles d'ABVD (Diehl V, 2005).

En estadis avançats la quimioteràpia amb MOPP va ser el tractament d'elecció per a gran part de la comunitat mèdica fins a l'any 1992, en què un assaig aleatoritzat va demostrar la superioritat de la combinació ABVD, que des de llavors és el tractament estàndard per a aquest grup de pacients (Canellos GP, 1992). Vuit cicles d'ABVD aconsegueixen una supervivència lliure de recaiguda i una supervivència global a 5 anys de 61% i 73%, respectivament. Intents posteriors d'intensificar les pautes de quimioteràpia, com el BEACOPP del GHSG (Diehl V, 2003*b*) i l'Stanford-V americà (Horning S, 2002), han aconseguit un augment modest de la supervivència lliure de progressió a curt termini, a costa d'un increment molt considerable de la toxicitat aguda. També és molt probable que, a la llarga, s'associïn a més incidència de segones neoplàsies sòlides, leucèmies i síndromes mielodisplàsiques, donades les dosis d'alquilants que contenen i a que en els esquemes originals s'associen de manera sistemàtica a radioteràpia.

Les dades de supervivència mostrades en els assajos clínics de qualsevol patologia rarament es corresponen a la supervivència global d'aquesta si es té en compte la totalitat de la població. Això és degut a una sèrie de biaixos inherents a la investigació clínica: els pacients tractats en el si d'un assaig clínic han de complir una sèrie de criteris per tal

de poder-hi ser inclosos, que comporten una selecció positiva d'aquells amb un estat general millor, edat menys avançada, absència de comorbiditat, etc., comparat amb els malalts que pateixen aquella patologia en la població general. A més, els assajos clínics es limiten a un subgrup de pacients en un estadi determinat de la malaltia i, per tant, els resultats obtinguts solament són aplicables a pacients que es troben en aquell mateix estadi. Aquesta selecció fa poc comparable la supervivència obtinguda en els assajos amb la que s'obté de l'estudi de les dades dels registres poblacionals, ja que en aquests darrers és poc freqüent trobar dades individualitzades per als diferents estadis. A la taula XVI, es pot observar un resum dels resultats de supervivència aconseguits en els pacients afectats per LH tractats en assajos clínics per als diferents estadis de la malaltia. Com es pot comprovar, els resultats de supervivència relativa per als diferents registres poblacionals (SEER, 2009*a*; Sant M, 2009) és sensiblement diferent, ja que s'hi compten tots els estadis de manera conjunta i no hi ha el biaix de selecció corresponent als criteris d'inclusió dels assajos clínics (taula XVII).

Estadi	*Tractament*	*Supervivència*	*Referència*
I-II	QT	92% a 10 a	Longo DL, 1991
I-II	QT + RT	79% a 10 a	Specht L, 1998
I-II	QT + RT	98% a 2 a	Diehl V, 2005
I-II	QT	96% a 7 a	Rueda A, 2004
III-IV	QT	73% a 5 a	Canellos GP, 1992
III-IV	QT + RT	95% a 5 a	Horning S, 2002
III-IV	QT	82% a 5 a	Duggan DB, 2003
III-IV	QT + RT	91% a 5 a	Diehl V, 2003*b*

Taula XVI: Supervivència per estadis dels pacients amb limfoma de Hodgkin tractats en assaig clínic.

País	*Supervivència relativa a 5 anys (%)*
Estats Units (SEER)	84,7
Finlàndia	84,0
Noruega	83,9
Bèlgica	83,5
Europa	83,2
Suïssa	83,1
Suècia	83,0
Eslovènia	82,5
Holanda	81,7
Itàlia	80,5
Espanya	80,1
República Txeca	79,7
Àustria	79,6
Dinamarca	79,6
França	79,1
Anglaterra	78,6
Escòcia	78,6
Polònia	78,4
Portugal	75,7
Gal·les	75,4
Irlanda del Nord	74,0
Irlanda	72,5

Taula XVII: Comparació internacional de la supervivència relativa a cinc anys. Limfoma de Hodgkin, 1995-1999.

1.7.2 Limfomes no hodgkinians

Quan es parla del tractament dels LNH cal concretar, bàsicament, tres variables: el grau de malignitat (indolent versus agressiu), l'estadi (I-II versus III-IV) i l'immunofenotip (B versus T/NK). Tot i que aquesta classificació en termes d'actitud terapèutica pot semblar excessivament simplista, aproximadament el 80% dels casos poden tractar-se segons l'esquema de la taula XVIII.

Limfomes B

- Limfomes agressius:
  - Estadis I-II: CHOP-R-21 x 3 i RT-IF (o bé CHOP-21 x 8)
  - Estadis III-IV: CHOP-R-14 x 8
- Limfomes indolents:
  - Estadis I-II: RT-IF
  - Estadis III-IV: CVP-R x 8 (o bé CHOP-R-21 x 8)

Limfomes T/NK

- Limfomes agressius:
  - Estadis I-II: CHOP-21 x 3 i RT-IF (o bé CHOP-21 x 8)
  - Estadis III-IV: CHOP-14 x 8
- Limfomes indolents:
  - Estadis I-II: RT-IF
  - Estadis III-IV: CVP o alquilants en monoteràpia

Taula XVIII: Esquemes de tractament per als limfomes no hodgkinians.

CHOP-R-14: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab, en cicles de 14 dies. CHOP-R-21: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab, en cicles de 21 dies. CVP-R: ciclofosfamida, vincristina, prednisona, rituximab. RT-IF: radioteràpia del camp afectat (*involved field*). En limfomes T/NK s'utilitza generalment la mateixa pauta, a excepció del rituximab (anticòs monoclonal anti-CD20).

El paradigma de limfoma agressiu és el limfoma B difús de cèl·lules grans, ja que per la seva freqüència representa aproximadament el 30-35% de tots els LNH. L'any 1975, l'esquema de tractament CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) es va convertir en la combinació quimioteràpica estàndard per als limfomes agressius (McKelvey EM, 1976). L'estratègia terapèutica habitual era el tractament amb tres cicles de CHOP, seguit de radioteràpia de la zona afectada per als estadis localitzats (I i II) i l'administració de vuit cicles de CHOP per als estadis avançats (III-IV). Amb això, s'aconseguia una supervivència del 80% a cinc anys per als estadis localitzats i del 40% per als estadis avançats de limfomes agressius.

Durant dues dècades, la comunitat científica s'esforçà a millorar els resultats aconseguits amb CHOP en estadis avançats dissenyant diversos esquemes citostàtics que combinaven una major quantitat de fàrmacs, amb el convenciment que aquesta estratègia aconseguiria disminuir la probabilitat de resistència de les cèl·lules tumorals als citostàtics (Klimo P, 1985; Miller TP, 1990; Dana BD, 1990). L'any 1993, un assaig clínic va comparar els nous esquemes amb el CHOP clàssic i el resultat va ser que CHOP era igualment efectiu, però menys tòxic que les combinacions més intensives (Fisher R, 1993). Hi ha dades limitades sobre el benefici d'administrar el CHOP clàssic (CHOP-21) reduint l'interval entre cicles, de tres a dues setmanes (CHOP-14). Per una banda, un estudi mostrava superioritat del CHOP-14 (Pfreundschuh M, 2004), mentre que, per una altra banda, en un altre estudi no hi havia diferències en supervivència entre ambdues pautes (Verdonck LF, 2007).

Per als estadis localitzats, un estudi del SWOG demostrà la superioritat de tres cicles de CHOP seguit de radioteràpia del camp afectat sobre l'administració exclusiva de vuit cicles de CHOP, amb una supervivència a 4,4 anys del 82% i del 72%, respectivament (Miller T, 1998). Així doncs, l'actualització de les dades d'aquest estudi amb deu anys de seguiment mostrava un augment de les recidives en els pacients de la branca de tractament combinat, de manera que la supervivència aconseguida amb les dues estratègies quedava equiparada (Miller T, 2001).

No fou fins quasi trenta anys després de la publicació de la primera sèrie de pacients tractats amb CHOP que un nou fàrmac va aconseguir canviar la probabilitat de curació dels pacients afectats per l'LNH. El rituximab, un anticòs monoclonal contra l'antigen CD20 present als limfòcits B, combinat amb el CHOP clàssic (CHOP-R), ha permès augmentar en més d'un 10% la probabilitat de supervivència dels estadis avançats de limfoma B difús de cèl·lules grans (Coiffier B, 2002) (Rueda A, 2008).

Per als limfomes agressius que no expressen CD20, el tractament estàndard continua sent el CHOP, probablement administrat cada 14 dies si l'estat general del pacient ho permet.

El segon grup de limfomes, quant a freqüència, és el dels limfomes fol·liculars. Es tracta del més representatiu dins dels limfomes que, per la seva història natural, anomenem *indolents* o *de baix grau de malignitat*.

Representa aproximadament el 20% de tots els LNH. El seu tractament varia segons l'estadi en què es diagnostiquen: els estadis localitzats (estadi I i alguns estadis II) han de tractar-se amb radioteràpia de la zona afectada i amb aquesta modalitat terapèutica se'n poden curar aproximadament el 50%. Els limfomes fol·liculars en estadis avançats es consideren incurables, de manera que tot i respondre al tractament citostàtic, la recidiva és la norma. El tractament clàssic han estat els fàrmacs alquilants, generalment administrats per via oral, i tots els intents d'intensificar el tractament citostàtic, tant en nombre de fàrmacs com en la seva dosi, no s'han traduït en un augment en la supervivència (Horning S, 1993). No fou fins a la introducció del rituximab dins l'arsenal terapèutic oncològic que es va aconseguir una millora en les xifres de supervivència dels pacients afectats pel limfoma fol·licular. Això succeïa al cap de cinquanta anys de l'inici del tractament citostàtic amb alquilants dels tumors limfoides (Alpert LK, 1947). Durant els anys 2005 i 2006 es varen comunicar quatre assajos en fase III que demostraven beneficis en termes de supervivència global quan s'associava l'anticòs monoclonal anti-CD20 rituximab a la quimioteràpia estàndard (Solal-Celigny, 2005; Hiddemann W, 2005*a*; Herold M, 2006; Foussard C, 2006). Una particularitat del rituximab en els limfomes indolents és que, a més a més de l'impacte que demostra quan s'associa a la quimioteràpia de primera línia, el tractament de manteniment posterior amb rituximab en monoteràpia durant dos anys hi afegeix un benefici addicional (Hiddemann W, 2005*b*; Hochster HS, 2009; Dreyling M, 2006).

Per les característiques de la història natural dels limfomes indolents, les millores en la supervivència proporcionades per un tractament determinat han de ser valorades a llarg termini. En aquest sentit, la introducció del rituximab com a tractament estàndard en els limfomes fol·liculars ha aconseguit augmentar la supervivència global a quatre anys de 78% a 89% (Hiddemann W, 2006). En un seguiment a més llarg termini dels primers assajos que introduïren el rituximab combinat amb quimioteràpia en el tractament d'inducció dels limfomes fol·liculars avançats, la supervivència global a quatre anys és del 83%, en la branca que inclou rituximab, front al 77% de la branca amb quimioteràpia exclusiva (Marcus R, 2008). Quan s'hi incorpora el rituximab com a tracta-

ment de manteniment, la supervivència global a tres anys passa del 86% al 92% en l'estudi ECOG1496 (Hochster HS, 2009).

Des del punt de vista de la supervivència poblacional, els registres monogràfics d'hemopaties malignes com el Registre des Hémopathies Malignes de la Côte d'Or, quan reporten resultats anteriors a l'any 2000 no troben increments en la supervivència dels LNH en els períodes estudiats (Rolland-Portal I, 1997). En els tres quadriennis compresos entre 1980 i 1992, els canvis en la supervivència relativa a cinc anys no van ser estadísticament significatius (64%, 52,7% i 62,5%, respectivament). Les úniques variables que varen tenir influència pronòstica en l'estudi multivariant varen ser el lloc de residència (rural versus urbà) i el tipus histològic (indolent versus agressiu).

Les dades de supervivència relativa de l'EUROCARE-4, corresponents al període 2000-2002, mostren una millora en la supervivència relativa a cinc anys dels LNH comparada amb els anteriors períodes (Verdecchia A, 2007). Aquest fenomen sembla coincidir en el temps en la universalització del tractament amb rituximab en els limfomes no hodgkinians. Aquesta mateixa situació ha estat observada en un estudi de base poblacional canadenc, on la supervivència del grup tractat a l'era postrituximab va ser superior al de l'era prerituximab en el grup dels limfomes B difusos de cèl·lules grans (Sehn LH, 2005). Una combinació de les diverses dades de supervivència internacionals de base poblacional, corresponents al període 1995-1999 a partir de les dades del SEER i de l'EUROCARE-4, es pot veure a la taula XIX (SEER, 2009*b*; Sant M, 2009).

País	*Supervivència relativa a 5 anys (%)*
Estats Units (SEER)	67,2
Alemanya	56,6
Bèlgica	56,5
Malta	56,0
Itàlia	55,8
Eslovènia	55,7
Suïssa	55,6
Europa	55,0
República Txeca	54,2
Suècia	53,2
Noruega	52,3
Espanya	51,9
Islàndia	51,3
Anglaterra	50,7
Portugal	50,7
Àustria	50,6
França	50,4
Escòcia	50,0
Dinamarca	49,4
Finlàndia	49,4
Holanda	49,3
Irlanda	48,4
Irlanda del Nord	47,3
Gal·les	46,4
Polònia	40,2

Taula XIX: Comparació internacional de la supervivència relativa a cinc anys. Limfoma no hodgkinià, 1995-1999.

1.7.3 Mieloma múltiple

Des que Raymond Alexanian va introduir la pauta clàssica de tractament amb melfalan i prednisona l'any 1969 (Alexanian R, 1969) han fet falta més de trenta-cinc anys perquè s'albirés un canvi en la supervivència global dels pacients amb mieloma múltiple. Una vegada més a la història de l'oncologia no ha estat la modificació del tipus o la dosi de

citostàtics, que n'ha estat els responsables, sinó la introducció de dues famílies de fàrmacs amb mecanismes diferents: els inhibidors dels proteosomes, la talidomida i la lenalidomida.

Els malalts amb mieloma han estat tractats al llarg de les darreres quatre dècades amb esquemes de citostàtics cada vegada més intensius i, per tant, més tòxics que la pauta clàssica d'Alexanian. El primer pas varen ser els esquemes de poliquimioteràpia en dosis convencionals (VMCP/BVAP, etc.), que malgrat aconseguir un nombre major de respostes aquest benefici no es va traduir en un augment en la supervivència, tal com es demostrà en una metanàlisi posterior (Myeloma Trialists' Collaborative Group, 1998).

El pas següent va ser el trasplantament autòleg de medul·la òssia, en un intent d'intensificar encara més la dosi de quimioteràpia. Malgrat que els assajos preliminars mostraven una tendència en l'increment de la supervivència global, els estudis posteriors no han aconseguit demostrar aquest benefici. Una vegada més, una metanàlisi de 10 assajos, on es comparava de manera aleatoritzada la quimioteràpia convencional amb la quimioteràpia a altes dosis amb suport hematopoètic (trasplantament autòleg o amb cèl·lules progenitores perifèriques) va demostrar que no hi havia diferències significatives en termes de supervivència global entre ambdues branques de tractament (Koreth J, 2007). Cal apuntar, també, que els tractaments amb quimioteràpia a altes dosis no poden administrar-se a pacients de més de 65 anys ni a aquells amb insuficiència renal, de manera que el percentatge d'individus amb MM potencialment candidats a aquesta modalitat terapèutica són una minoria.

Tot i l'evidència científica que els pacients amb mieloma no es beneficiaven d'un increment de la intensitat de dosis de quimioteràpia, es varen assajar protocols experimentals amb doble trasplantament. La tècnica consisteix en dues tandes de quimioteràpia mieloablativa amb rescat, amb progenitors hematopoètics. També en aquest àmbit van haver-hi resultats discordants i novament una metanàlisi dels 6 assajos comparatius entre trasplantament simple contra doble no va aconseguir demostrar millores en la supervivència global a la branca de doble trasplantament, però sí un notable increment en la toxicitat (Kumar A, 2009).

Amb la introducció dels inhibidors dels proteosomes (especialment el bortezomib) i de la talidomida i el seu anàleg, la lenalidomida, s'han pogut observar els primers increments en supervivència quan es

compara la pauta clàssica d'Alexanian (melfalan i prednisona) amb la mateixa quimioteràpia associada al nou fàrmac: melfalan + prednisona + bortezomib és superior a melfalan + prednisona (San Miguel JF, 2008) i melfalan + prednisona + talidomida és superior a melfalan + prednisona (Facon T, 2007). L'associació dels nous fàrmacs amb la quimioteràpia produeix un increment moderat en la toxicitat, especialment en forma de neuropatia perifèrica i risc tromboembòlic, que pot manejar-se sense gaire problemes fins i tot en els pacients d'edat avançada, que són majoria en aquesta malaltia.

Des del punt de vista de la supervivència poblacional, no hi ha dades internacionals concloents que fins a la data s'hagi experimentat cap millora. De totes maneres, alguns estudis amb controls històrics de base poblacional fets als països escandinaus han observat un increment en la supervivència i ha coincidit amb les dates en què es va generalitzar l'ús de la quimioteràpia a altes dosis en l'MM (Lenhoff S, 2006). És poc probable que aquest benefici sigui causat per la implantació d'aquesta modalitat terapèutica per dos motius: el primer, és que la proporció de malalts d'MM trasplantats és molt baixa a causa de l'avançada edat d'aquests; i el segon, és que s'ha demostrat en una metanàlisi que la quimioteràpia a altes dosis és inefectiva en termes de supervivència global comparada amb la quimioteràpia convencional. Si en algun registre s'ha pogut notar alguna millora en la supervivència, caldria imputar-ho més aviat a les millores en els tractaments de suport dels darrers anys (control de les infeccions, de les fractures òssies, etc.) i també en el fet que cada vegada més pacients són diagnosticats en el període subclínic de la malaltia a partir d'anàlisis de sang rutinaris (*lead time biass*).

Tot i els avenços reals en la supervivència d'MM que han representat els nous fàrmacs en el si dels assajos clínics, aquests són encara massa recents perquè el seu efecte es pugui observar des del punt de vista de la supervivència poblacional.

A la taula XX, es pot observar una combinació de les diverses dades de supervivència de base poblacional per als països europeus i per al SEER, en forma de supervivència relativa a cinc anys (SEER, 2009*c*; Sant M, 2009).

País	*Supervivència relativa a 5 anys (%)*
Bèlgica	46,7
Itàlia	42,9
França	41,1
Suècia	39,9
Malta	39,5
Noruega	37,4
Estats Units (SEER)	37,1
Suïssa	35,9
Finlàndia	34,6
Portugal	34,4
Europa	34,0
Espanya	34,0
Eslovènia	33,2
Irlanda del Nord	32,5
Escòcia	32,3
Holanda	32,3
Gal·les	31,6
Anglaterra	30,6
Islàndia	30,2
Àustria	30,1
Alemanya	28,8
Dinamarca	28,4
Irlanda	27,7
Polònia	23,1

Taula XX: Comparació internacional de la supervivència relativa a cinc anys. Mieloma múltiple, 1995-1999.

1.7.4 Leucèmia limfàtica aguda

El tractament de l'LLA consta de tres fases diferenciades: tractament d'inducció a la remissió, tractament de consolidació i tractament de manteniment amb profilaxi de l'SNC.

El *tractament d'inducció* a la remissió té com a finalitat l'eradicació del 99% de la cel·lularitat leucèmica per tal de restaurar l'hemopoesi normal. Les pautes de tractament varien lleugerament entre les utilit-

zades en els pacients pediàtrics i les dels adults, però bàsicament estan integrades per la combinació de vincristina, un glucocorticoide, un antraciclínic (en general daunorubicina) i/o L-asparaginasa. En aquesta situació, és de capital importància el tractament de suport transfusional, l'antibioticoteràpia profilàctica i la prevenció de la síndrome de lisi tumoral (Kebriaei P, 2008).

El *tractament de consolidació* s'administra a dosis més intenses que el d'inducció, una vegada el pacient ha recuperat l'hemopoesi normal i ha sortit del risc vital. Hi ha múltiples esquemes terapèutics de consolidació, que van des dels esquemes d'inducció modificats, a les pautes rotatòries de citostàtics, fins a la quimioteràpia a altes dosis amb trasplantament de cèl·lules progenitores hematopoètiques. Els assajos multicèntrics que han comparat de manera aleatoritzada la quimioteràpia convencional amb la quimioteràpia a altes dosis no han trobat beneficis en termes de supervivència global i, per tant, no pot ser considerada un tractament estàndard com a consolidació en primera línia d'LLA (Annino L, 2002).

El *tractament de manteniment* consisteix en l'administració de baixes dosis de citostàtics durant un període perllongat de temps (usualment 2 o 3 anys). La combinació de 6-mercaptopurina oral, metotrexat setmanal i polsos mensuals de vincristina i prednisona és la pauta més usada actualment (Arico M, 2005).

L'alta probabilitat de recidiva a lSNC de l'LLA, especialment quan hi ha una elevada xifra de leucòcits en sang perifèrica, aconsella el tractament profilàctic intratecal amb corticoides, citarabina i metotrexat. La radioteràpia sobre el neuroeix és cada vegada menys utilitzada per les toxicitats que implica a llarg termini, sobretot en nens.

Alguns subtipus especials d'LLA es tracten amb alguna particularitat: l'LLA tipus B-madura, equivalent leucèmic del limfoma de Burkitt, es tracta amb pautes més curtes de quimioteràpia com l'Hyper-CVAD, associat a rituximab. A l'LLA que expressa cromosoma Philadelphia és recomanable l'ús de l'imatinib en el tractament de manteniment (Kebriaei P, 2008).

La supervivència de l'LLA ha experimentat una milllora molt important al llarg de les darreres tres dècades. Les xifres de supervivència relativa a cinc anys van passar del 38% a principi dels anys setanta, al

64% a final dels noranta. Aquest increment en la supervivència relativa no s'ha observat de manera igual per a tots els grups d'edat, de manera que, actualment, la supervivència relativa a cinc anys en el grup de menys de 10 anys és del 80-90%, del 50-70% en el grup de 10-20 anys, mentre que a partir dels 45 anys les xifres baixen per sota del 25% (2,5% en els individus de més de 75 anys) (Linet MS, 2007).

1.7.5 Leucèmia limfàtica crònica

En els darrers trenta anys, cap de les diferents combinacions de citostàtics i/o anticossos monoclonals ha demostrat ser superior a una altra en termes de supervivència global en els pacients amb LLC.

Els pacients asimptomàtics (generalment estadis 0,1 i 2 de Rai o estadis A i B de Binet) no es beneficien de la instauració precoç del tractament (CLL Trialists' Collaborative Group, 1999). Per tant, la recomanació inicial és diferir el tractament fins a l'aparició de símptomes o fins que hi hagi indicis de progressió ràpida de la malaltia.

El tractament clàssic de l'LLC és l'administració de clorambucil per via oral, associat o no a corticoides. Fins a l'actualitat, cap altra combinació ha millorat la supervivència global dels pacients afectats per l'LLC comparat amb la monoteràpia basada en clorambucil.

La fludarabina i la cladribina són dos fàrmacs usats inicialment en pacients amb recidiva o refractarietat als alquilants. Durant la darrera dècada, la fludarabina s'ha posicionat com a tractament de primera línia en l'LLC simptomàtica. De totes maneres, els assajos fase III amb anàlegs de les purines, comparats amb alquilants en monoteràpia o en combinació, han demostrat reiteradament un increment en les taxes de resposta i de supervivència lliure de progressió, però amb xifres idèntiques de supervivència global (Rai KR, 2000; Leporrier M, 2001; Catovsky D, 2007).

La combinació de fludarabina, ciclofosfamida i rituximab (FCR) és, fins ara, la més activa pel que fa a taxa de respostes i supervivència lliure de progressió. El grup de l'MD Anderson Cancer Center va aconseguir respostes globals del 95% amb un 72% de respostes completes, i van obtenir a sis anys una supervivència global del 77% i una supervivència lliure de fallida del 51% (Tam CS, 2008). La seva toxicitat elevada en forma d'immunosupressió fa reconsiderar el seu ús en primera línia

de tractament en absència d'un assaig clínic que demostri millores en la supervivència global comparat amb el tractament clàssic amb clorambucil.

La supervivència relativa a cinc anys dels pacients amb LLC ha experimentat una modesta milloria al llarg del temps. Ha passat del 68% al 73,5% en els períodes 1974-1976 i 1992-1999, respectivament (Linet MS, 2007). Donats els pocs avenços demostrats quant a benefici en la supervivència en els assajos clínics, és molt probable que el benefici observat en la supervivència poblacional sigui a causa de les millores en els tractaments de suport o a un biaix del tipus *lead time* secundari a l'avançament en el diagnòstic, i no a la major efectivitat dels tractaments oncològics per si mateixos.

1.8 Registres de càncer

Les característiques de la magnitud del càncer quant a xifres d'incidència, mortalitat, supervivència i prevalença fan que, cada cop més, el plantejament per combatre el càncer no es faci amb mesures aïllades, sinó que es tendeixi a dur a terme un conjunt d'accions coordinades conegudes com a *programes de control de càncer* (plans directors d'oncologia al nostre medi), que suposen les activitats següents:

- Valoració permanent dels nivells de càncer de la població.
- Previsió de recursos sanitaris: recursos humans, serveis assistencials i equipament per a la prevenció, diagnòstic, tractament, seguiment i rehabilitació dels pacients amb càncer.
- Avaluació de l'efecte del diagnòstic precoç i del tractament.
- Identificació mitjançant estudis epidemiològics i de laboratori dels carcinògens i promotors que causen el càncer.
- Avaluació de l'efecte de l'eliminació d'aquests agents de l'ambient.

En la perspectiva d'aquestes activitats sorgeix clarament la necessitat d'un instrument vàlid per mesurar en cada moment, i en la seva evolució temporal, la quantitat, els tipus i les característiques del càncer a la comunitat. Aquest instrument es basa en els registres de càncer.

Els registres de càncer són sistemes d'informació sobre els casos de càncer que es produeixen en una població determinada. La seva activi-

tat comporta la recollida de dades continuada (permanència del registre) i sistemàtica (cobertura completa de les diferents fonts de casos), el tractament d'aquesta informació i l'elaboració de resultats. Un registre de càncer, en definitiva, introdueix i conserva informació de manera homogènia sobre els nous casos de càncer, l'actualitza i està en condicions de reutilitzar-la.

El registre de càncer, en un sentit més ampli, pot recollir també informació sobre tumors benignes, altres de naturalesa incerta i lesions preneoplàsiques.

El plantejament del registre pot fer-se de dues formes que, si bé tenen un funcionament i objectius parcialment diferents, es complementen mútuament. El registre de tumors hospitalari preveu tots els casos que acudeixen al centre sanitari o servei especialitzat, independentment del seu lloc de residència i data del primer diagnòstic. El registre de càncer poblacional té com a finalitat identificar tots els nous casos de càncer, així com una sèrie d'informació prefixada, a partir d'una data determinada, que apareixen entre els habitants d'una àrea demogràfica ben definida (incidència), sigui natural o administrativa (Viladiu P, 1986).

Alguns registres estan solament interessats en alguna característica en funció de l'edat, per exemple: els de tumors pediàtrics, o de localitzacions tumorals concretes (digestius, ginecològics, limfomes, etc.). Aquest tipus de registre selectiu se sol denominar *registre monogràfic* i, a la vegada, pot ser de base hospitalària, institucional o poblacional.

Alguns registres reuneixen i homogeneïtzen la informació d'altres registres que cobreixen àrees diferents, i es denominen, llavors, *registres centrals de càncer*; poden ser també de base hospitalària, poblacional o mixta. En alguns països en què cobreixen àmplies zones geogràfiques, especialment quan són de base poblacional, aquests registres centrals es constitueixen en registres regionals o nacionals.

El registre de mortalitat, paral·lel o imbricat amb el d'incidència, mesura la magnitud, les característiques i la distribució de les defuncions per càncer, sent la seva existència del tot necessària per complementar el registre poblacional, i per quantificar i millorar la seva qualitat.

1.9 El registre de càncer de Tarragona

Les estadístiques de càncer de la demarcació provincial de Tarragona (regions sanitàries del Camp de Tarragona i de les Terres de l'Ebre) són produïdes pel Registre de Càncer de Tarragona, de la Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer (FUNCA). El Registre va iniciar l'activitat l'any 1979 i conté informació de base poblacional des de l'any 1980. El 1987 van ser publicats per primer cop els seus resultats a la sèrie *Cancer Incidence in Five Continents* de l'Agència Internacional d'Investigació del Càncer de l'Organització Mundial de la Salut i, concretament, en el volum cinquè d'aquesta sèrie (Muir CS, 1987), pel que fa a Tarragona, abastava el període 1980-1983. Posteriorment, han estat publicats els resultats dels períodes més recents en els volums del sisè al novè de la mateixa sèrie (Parkin DM, 1992; Parkin DM, 1997; Parkin DM, 2002; Curado MP, 2007). L'any 1995 es va publicar la primera monografia del projecte EUROCARE sobre supervivència poblacional dels malalts amb càncer a Europa. En aquell moment, el Registre de Tarragona hi va aportar casos de totes les localitzacions (Berrino F, 1995), i els de Girona, Granada i Mallorca hi van aportar casos de localitzacions determinades. En els períodes posteriors del projecte s'hi van anar sumant altres registres (Berrino F, 1999; Berrino F, 2003; Berrino F, 2007). L'any 1999 veia la llum el segon volum de la sèrie International Incidence of Childhood Cancer de l'Agència Internacional d'Investigació del Càncer, en el qual el Registre de Tarragona hi va aportar dades juntament amb sis registres espanyols (Galceran J, 1998). Més recentment, el Registre ha participat en el projecte ACCIS (*Automated Childhood Cancer Information System*) (Steliarova-Foucher E, 2006). En els més de vint anys del seu funcionament, el Registre ha realitzat múltiples publicacions, tant nacionals com estrangeres, comunicacions a congressos, conferències i altres tipus d'aportacions, tant pròpies com en col·laboració, com ara el llibre *Epidemiologia i prevenció del càncer a Catalunya, 1975-1992* (Borràs JM, 1997). Així mateix, i a banda dels projectes ja comentats, ha aportat les dades per a un bon nombre d'estudis internacionals, alguns d'aquests coordinats per l'Agència Internacional d'Investigació del Càncer, per la Xarxa Europea de Registres de Càncer o pels projectes EUROCARE i EUROPREVAL (Vizcaino AP, 2000; Montanaro F, 2003; Capocaccia R, 2002; Micheli A, 2002).

En els darrers anys, el Registre ha augmentat el seu ventall d'utilitats. Un dels exemples més significatius és que el registre està sent una eina fonamental per a l'avaluació de la qualitat del Programa de detecció precoç de càncer de mama Tarragona-Terres de l'Ebre. En un altre sentit, recentment, també s'ha obert a estudis d'un caràcter més etiològic (Galceran J, 2007; Brunet J, 2008).

Les fonts d'informació del Registre de Càncer de Tarragona són múltiples: hospitals, clíniques, laboratoris d'anatomia patològica, serveis d'hematologia, registres hospitalaris, altres registres poblacionals i metges. Finalment, la informació basada en els certificats de defunció aporta la darrera informació dels pacients amb càncer, informació fonamental, tant per al coneixement de la mortalitat i la supervivència com per al de la incidència.

La fiabilitat de les dades del Registre es basa sobretot en l'exhaustivitat de la casuística, i en la precisió i la comparabilitat de les dades. Per fer possible això, s'han emprat els criteris i les normes internacionals, que van des de la definició de cas a l'elaboració de resultats.

Els càncers es presenten d'acord amb la desena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (Organización Panamericana de la Salud, 2003).

El Registre de Càncer de Tarragona segueix, com la resta de registres de càncer de base poblacional de l'Estat espanyol, d'Europa i del món, procediments estrictes per tal d'assegurar la confidencialitat absoluta i la protecció de les dades.

Capítol 2.
Justificació, hipòtesis i objectius

2. Justificació, hipòtesis i objectius

2.1 Justificació

La decisió de dur a terme aquesta tesi doctoral ha estat fruit d'una sèrie de circumstàncies que han anat influint sobre la meva vida acadèmica i professional al llarg dels darrers vint-i-cinc anys.

El primer contacte amb l'oncologia va ser de mans de l'amic i director d'aquest treball, Joan Borràs i Balada. Tot just acabat el tercer curs de la carrera de Medicina em va oferir la possibilitat de treballar amb el seu equip al Servei d'Oncologia de l'Hospital de Sant Joan de Reus com a alumne en pràctiques. D'aquesta manera, durant els estius dels anys 1984 al 1987 vaig tenir el privilegi de compartir la tasca assistencial amb qui ha estat el meu mestre en l'ofici de curar i tenir cura dels malalts de càncer. També en aquella època, havia començat a prendre volada el Registre de Càncer de Tarragona, el creador del qual va ser el mateix doctor Joan Borràs, de manera que l'any 1987 va presentar per primer cop les dades d'incidència del càncer del nostre territori a la comunitat científica internacional, en ser homologat per l'Organització Mundial de la Salut. Va ser en aquest escenari, on vaig prendre contacte amb els primers malalts oncològics, i també amb el món de l'epidemiologia i el registre de càncer, activitats que no sols he mantingut fins a l'actualitat, sinó que han format part indestriable de la meva vida.

Durant la meva formació com a metge especialista en oncologia mèdica a l'Hospital Son Dureta de Ciutat de Mallorca, entre els anys 1988 i 1991, em vaig interessar de manera especial en l'estudi i el maneig de les neoplàsies limfoides. El doctor Juli Rifà en va tenir bona part de

la responsabilitat, gràcies a la seva qualitat com a metge i al seu extraordinari rigor científic.

Quan l'any 1992 em vaig incorporar com a metge oncòleg a l'Hospital Universitari de Sant Joan de Reus, se'm va oferir la possibilitat de focalitzar la meva tasca assistencial al tractament dels tumors hematològics. Durant divuit anys com a especialista a l'Àrea d'Oncologia he tingut l'oportunitat d'establir contactes amb professionals de totes les disciplines relacionades amb l'estudi i el tractament de les neoplàsies hematològiques del nostre territori: patòlegs, hematòlegs, oncòlegs i epidemiòlegs. Amb la seva col·laboració, vàrem consensuar els primers protocols de diagnòstic i tractament del limfoma de Hodgkin (1995) i del limfoma no hodgkinià (1997) per a tota la demarcació de Tarragona. Amb els col·legues patòlegs, en el si dels comitès d'hematopatologia, he pogut contemplar la complexitat del diagnòstic histològic de les neoplàsies limfoides i crec que ells també han entès el repte que suposa tractar pacients quan les dades diagnòstiques tenen punts d'incertesa. Gràcies a la relació amb el Registre de Càncer de Tarragona, especialment amb el doctor Jaume Galceran, he continuat en contacte amb l'epidemiologia descriptiva del càncer i tot aquest temps n'he estat consultor per als tumors hematològics.

Durant els darrers anys, he pogut assistir als canvis més importants esdevinguts en la història del coneixement de les neoplàsies limfoides. Des de la vessant terapèutica, la introducció de nous fàrmacs dirigits a dianes moleculars que han aconseguit millorar la supervivència dels grans grups de pacients amb tumors limfoides. Des del punt de vista de la patologia, la universalització de les tècniques d'immunofenotipatge i de genètica molecular que n'han permès una classificació amb un ampli consens entre patòlegs, clínics i epidemiòlegs.

De totes maneres, el camí cap al consens ha estat llarg i tortuós, i probablement la meva inquietud per l'estudi de les neoplàsies limfoides ha estat fruit de la complexitat i la seva incertesa. La dedicació com a metge en el tractament de les neoplàsies limfoides, l'interès pel seu estudi patològic i l'estreta relació amb el Registre de Càncer, conjuntament, i la vocació territorial han aportat les condicions necessàries per al plantejament del present treball: un estudi epidemiològic de vint-i-cinc anys de les neoplàsies limfoides a la demarcació de Tarragona amb base poblacional.

2.2 Hipòtesis

a) El patró epidemiològic de les neoplàsies limfoides a la demarcació de Tarragona (limfoma de Hodgkin, limfoma no hodgkinià, mieloma múltiple, leucèmia limfàtica aguda i leucèmia limfàtica crònica) en el període 1980-2004 és similar en la incidència i la seva evolució a la dels països occidentalitzats (Europa i Amèrica del nord).

b) La supervivència poblacional ha experimentat una milloria en els cinc grups neoplàsics al llarg del període estudiat, d'acord amb la cronologia de les innovacions terapèutiques i la millora del sistema sanitari.

c) L'impacte de l'epidèmia de la sida i del seu tractament es posa de manifest en la incidència i l'evolució temporal dels limfomes no hodgkinians.

2.3 Objectius

1. Mesurar la incidència de les neoplàsies limfoides (limfoma de Hodgkin, limfoma no hodgkinià, mieloma múltiple, leucèmia limfàtica aguda i leucèmia limfàtica crònica) a la demarcació de Tarragona, durant el període 1980-2004, comparar-la amb la d'altres països i estudiar-ne l'evolució temporal.
2. Mesurar la supervivència en base poblacional de les neoplàsies limfoides, comparar-la amb la d'altres països i estudiar-ne l'evolució temporal.
3. Estudiar la prevalença de les neoplàsies limfoides.
4. Avaluar la qualitat de les dades del Registre de Càncer de Tarragona i la seva idoneïtat respecte a l'estudi de les neoplàsies limfoides.
5. Estudiar la distribució histològica del limfoma de Hodgkin i dels limfomes no hodgkinians, així com la seva comparació internacional.

6. Estudiar la localització ganglionar front a l'extraganglionar, amb la seva distribució topogràfica, dels limfomes no hodgkinians.
7. Avaluar l'impacte de l'epidèmia de la sida en la incidència dels limfomes no hodgkinians.
8. Descriure el patró epidemiològic global de les neoplàsies limfoides a la demarcació de Tarragona.
9. Considerar hipòtesis etiològiques respecte als cinc grups de malalties estudiats.

Capítol 3.
Material i mètode

3. Material i mètode

3.1 Tipus de registre

El Registre de Càncer de Tarragona (RCT) és un registre de càncer de base poblacional que té com a finalitat identificar i enregistrar, de manera exhaustiva i continuada, tots els nous casos diagnosticats (incidents) de càncer entre els habitants residents a la demarcació provincial de Tarragona (regions sanitàries Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre), independentment del lloc on s'hagin diagnosticat (dins de la província de Tarragona o fora).

El seu objectiu fonamental és determinar la magnitud del càncer (incidència) a la població de la demarcació provincial de Tarragona, la seva distribució segons múltiples variables (gènere, edat, localització tumoral, tipus histològic...) i la seva evolució en el temps, així com estimar la incidència futura. També són objectius majors analitzar la mortalitat, la supervivència i la prevalença.

Per tal de garantir la fiabilitat i la comparabilitat de les seves dades amb la d'altres registres de càncer de base poblacional, utilitza criteris internacionals (Muir, 1987; Parkin, 1994; Tyczynski, 2003) que abasten des de la definició de cas fins als seus sistemes d'operació i l'elaboració de resultats.

3.2 Aspectes geogràfics, demogràfics i temporals

Aspectes geogràfics

L'àrea que cobreix el Registre de Càncer de Tarragona és la demarcació provincial de Tarragona, que engloba les regions sanitàries Camp de Tarragona (comarques de l'Alt Camp, Baix Camp, Baix Penedès, Conca de Barberà, Priorat i Tarragonès) i Terres de l'Ebre (comarques del Baix Ebre, Montsià, Ribera d'Ebre i Terra Alta), que està localitzada al sud de Catalunya i en el nord-est de la península Ibèrica, i s'estén entre les latituds 40º 32′ i 41º 35′. La seva superfície és de 6.303 km^2 i la longitud del seu perímetre de 586 km, dels quals 216 limiten amb la mar Mediterrània. Els seus municipis se situen en altures que oscil·len entre els 2 i els 823 metres.

Aspectes demogràfics

La població que abasta l'àrea que cobreix el Registre de Càncer de Tarragona ha augmentat de manera constant des de 1980, primer any amb dades completes de registre. Segons el cens de 1981 (Institut Nacional d'Estadística, 1984) aquell any hi havia 513.050 habitants i segons el de 2001 els habitants eren 609.673 (Institut d'Estadística de Catalunya, 2006). Segons el cens de 2001, dues ciutats, Tarragona (113.129) i Reus (89.006), representen dues cinquenes parts de la població provincial d'aquest any. Una trentena de poblacions oscil·len entre els 3.000 i els 30.000 habitants i gairebé uns 150 municipis no arriben als 3.000 habitants.

Per a l'estudi de les neoplàsies limfoides d'aquesta tesi (1980-2004) s'han emprat les piràmides de població corresponents als censos de 1981, 1991 i 2001.

Les piràmides d'edat de la demarcació provincial de Tarragona, segons els censos dels anys 1981 (Institut Nacional d'Estadística, 1984), 1991 (Institut d'Estadística de Catalunya, 1992) i 2001 (Institut d'Estadística de Catalunya, 2006) són les següents (taules XXI, XXII i XXIII i figures 11, 12 i 13):

Grup d'edat	*Homes*	*Dones*	*Total*
De 0 a 4 anys	21.730	20.513	42.243
De 5 a 9 anys	22.161	21.179	43.340
De 10 a 14 anys	21.087	19.707	40.794
De 15 a 19 anys	20.590	19.770	40.360
De 20 a 24 anys	19.253	19.071	38.324
De 25 a 29 anys	18.223	17.870	36.093
De 30 a 34 anys	17.859	16.841	34.700
De 35 a 39 anys	15.539	14.919	30.458
De 40 a 44 anys	13.438	13.079	26.517
De 45 a 49 anys	15.367	15.470	30.837
De 50 a 54 anys	15.589	15.963	31.552
De 55 a 59 anys	14.700	14.877	29.577
De 60 a 64 anys	11.136	12.813	23.949
De 65 a 69 anys	9.568	11.480	21.048
De 70 a 74 anys	7.739	10.124	17.863
De 75 a 79 anys	5.495	7.523	13.018
De 80 a 84 anys	2.933	4.503	7.436
De 85 a 89 anys	1.206	1.923	3.129
De 90 a 94 anys	274	549	823
De 95+ anys	51	106	157
No consta	389	443	832
Total	254.327	258.723	513.050

Taula XXI: Piràmide de població. Cens any 1981.

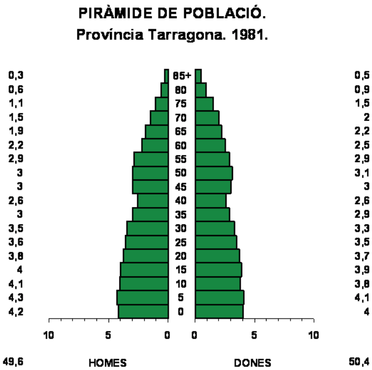


Figura 11: Piràmide de població. Província de Tarragona, 1981.

Grup d'edat	*Homes*	*Dones*	*Total*
De 0 a 4 anys	14.036	12.850	26.886
De 5 a 9 anys	17.053	15.848	32.901
De 10 a 14 anys	22.289	20.607	42.896
De 15 a 19 anys	22.486	21.218	43.704
De 20 a 24 anys	21.382	20.222	41.604
De 25 a 29 anys	20.779	20.556	41.335
De 30 a 34 anys	19.888	19.837	39.725
De 35 a 39 anys	18.360	18.213	36.573
De 40 a 44 anys	17.829	17.222	35.051
De 45 a 49 anys	15.612	15.048	30.660
De 50 a 54 anys	13.140	13.123	26.263
De 55 a 59 anys	14.780	15.613	30.393
De 60 a 64 anys	14.705	15.732	30.437
De 65 a 69 anys	13.418	14.621	28.039
De 70 a 74 anys	9.218	11.782	21.000
De 75 a 79 anys	6.890	9.618	16.508
De 80 a 84 anys	4.254	6.671	10.925
De 85 a 89 anys	1.875	3.374	5.249
De 90 a 94 anys	517	1.023	1.540
De 95+ anys	85	230	315
Total	268.596	273.408	542.004

Taula XXII: Piràmide de població. Cens any 1991.

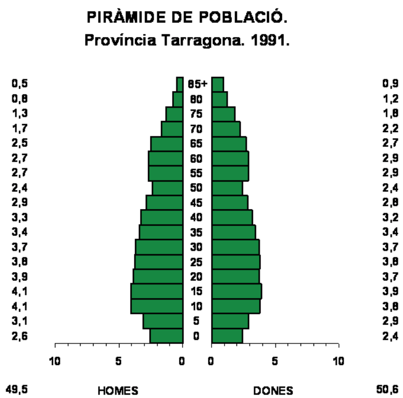


Figura 12: Piràmide de població. Província de Tarragona, 1991.

Grup d'edat	*Homes*	*Dones*	*Total*
De 0 a 4 anys	14.726	14.152	28.878
De 5 a 9 anys	14.274	13.730	28.004
De 10 a 14 anys	15.482	14.545	30.027
De 15 a 19 anys	18.096	17.267	35.363
De 20 a 24 anys	24.101	22.503	46.604
De 25 a 29 anys	26.300	24.572	50.872
De 30 a 34 anys	25.025	23.367	48.392
De 35 a 39 anys	24.448	23.569	48.017
De 40 a 44 anys	22.813	22.237	45.050
De 45 a 49 anys	20.485	20.203	40.688
De 50 a 54 anys	19.552	18.758	38.310
De 55 a 59 anys	16.899	16.650	33.549
De 60 a 64 anys	13.707	13.855	27.562
De 65 a 69 anys	15.051	16.167	31.218
De 70 a 74 anys	13.126	15.392	28.518
De 75 a 79 anys	9.992	12.742	22.734
De 80 a 84 anys	5.713	8.819	14.532
De 85 a 89 anys	2.801	5.029	7.830
De 90 a 94 anys	923	1.967	2.890
De 95+ anys	170	465	635
Total	303.684	305.989	609.673

Taula XXIII: Piràmide de població. Cens any 2001.

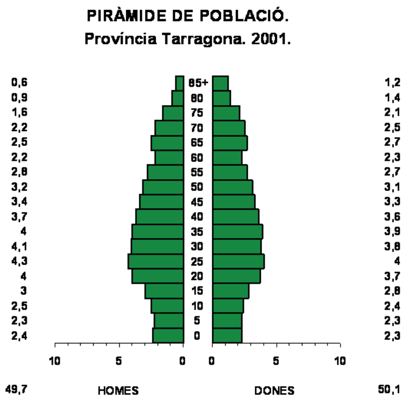


Figura 13: Piràmide de població. Província de Tarragona, 2001.

La proporció d'habitants amb 65 anys o més a la demarcació de Tarragona entre els anys 1981 i 2001 mostra l'envelliment progressiu d'aquesta població al llarg d'aquest període (taula XXIV):

Any	*Homes*	*Dones*	*Total*
1981	10,7	14,0	12,4
1991	13,5	17,3	15,4
2001	15,7	19,8	17,8

Taula XXIV: Percentatge de la població amb més de 65 anys. Demarcació de Tarragona, anys 1981, 1991 i 2001. Homes, dones i ambdós sexes.

L'esperança de vida en el moment de néixer per any i per sexe a la demarcació de Tarragona entre els anys 1985 i 2001 va ser la que es mostra a la taula XXV (Generalitat de Catalunya, 2010):

	Homes	*Dones*	Any	*Homes*	*Dones*
1985	74,2	79,9	1994	75,2	80,9
1986	74,6	80,2	1995	74,8	81,3
1987	74,8	80,4	1996	76,1	82,3
1988	74,8	80,3	1997	76,5	82,0
1989	74,4	80,1	1998	76,2	82,5
1990	73,5	80,3	1999	75,9	82,2
1991	74,8	80,5	2000	76,8	82,6
1992	74,5	81,3	2001	77,2	83,4
1993	74,3	81,3			

Taula XXV: Esperança de vida a Catalunya. Anys de 1985 a 2001.

Aspectes temporals

La base de dades del Registre de Càncer de Tarragona té una cobertura de base poblacional provincial des de gener de 1980. Per tal de facilitar la no-inclusió de casos prevalents en els primers anys del Registre, es van recollir una part dels casos incidents del període 1977-1979, bàsicament els que disposen de confirmació histològica, amb una cobertura mitjana estimada del 70%. Quant al seguiment de l'estat vital, els pacients tenen seguiment fins al 31 de desembre de 2004.

3.3 Definició de cas

El Registre de Càncer de Tarragona considera cas qualsevol tumor maligne invasiu o no (in situ), així com tots els tumors del sistema nerviós central de comportament no especificat de qualsevol edat i els benignes del sistema nerviós central diagnosticats en nens i nenes fins a 14 anys, diagnosticats en persones residents a les regions sanitàries del Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre en el moment del diagnòstic o en el moment de la defunció (si el certificat de defunció és l'única font d'informació).

Com que el coneixement de les malalties neoplàsiques ha anat evolucionant amb el temps i, com a conseqüència, han anat apareixent noves edicions de la classificació internacional de les malalties oncològiques, el Registre de Càncer de Tarragona ha anat adaptant-se a aquestes classificacions. Així, per a tots els casos diagnosticats entre 1980 i 1992 el Registre inclou els tumors malignes invasius, segons els codis de comportament 3, 6 i 9, de la primera edició de la Classificació Internacional de Malalties (ICD-O) (Organización Panamericana de la Salud, 1977), i els in situ, amb codi 2 de la mateixa classificació, a banda dels tumors del sistema nerviós central de comportament no especificat, que es codifiquen amb el codi de comportament 3. Per als casos diagnosticats entre els anys 1993 i 1997, ambdós inclosos, la classificació utilitzada és la segona edició de la mateixa classificació (Percy, 1990) i a partir de 1998 ho és la tercera (Organización Panamericana de la Salud, 2003).

Quant al diagnòstic, a més dels casos que tenen confirmació patològica, s'inclouen els tumors malignes amb un diagnòstic basat en diferents tècniques exploratòries no anatomopatològiques. En aquestes circumstàncies, la inclusió final d'un cas utilitza tota la informació que hi ha a la història clínica per determinar el grau de seguretat que la patologia en qüestió sigui realment un càncer.

També s'enregistren els càncers procedents de les butlletes estadístiques de defunció, quan aquesta és l'única font d'informació del cas. Aquests casos s'inclouen en la base de dades com a tumors malignes, sempre que el certificat ho consideri així. En aquest sentit, el terme *neoplàsia* és considerat sinònim de neoplàsia maligna.

El Registre de Càncer de Tarragona registra tumors i no individus, assumint que un mateix individu pot presentar dos o més tumors.

3.4 Tumors múltiples

El Registre té com a principi bàsic que un pacient pot tenir dos o més càncers. A nivell internacional, hi ha uns criteris que s'utilitzen, perquè, quan els diferents registres presenten resultats, aquests siguin comparables entre si.

Els criteris estàndards internacionals bàsics per a la inclusió de càncers múltiples estan definits en les recomanacions conjuntes de l'European Network of Cancer Registries (ENCR), la Internacional Agency for Reseach on Càncer (IARC) i la International Association of Cancer Registries (IACR) (IARC, 2004).

3.5 Fonts d'informació

La informació sobre nous casos s'obté bàsicament dels centres sanitaris públics i privats de les regions sanitàries del Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre, així com de centres foranis, també públics i privats, als quals accedeixen alguns pacients bé per ser centres de referència per a la seva patologia o bé perquè el pacient decideix anar-hi. Per la seva proximitat, aquests se situen gairebé tots a Barcelona i rodalies (Badalona, l'Hospitalet de Llobregat, Sant Cugat del Vallès). L'única excepció és el Registro Nacional de Tumores Infantiles, que comprèn, amb diferents nivells d'exhaustivitat, totes les províncies de l'Estat espanyol, i es basa en les dades de diferents hospitals, on es tracten tumors infantils.

La notificació dels casos és voluntària. En bona part la recerca de casos és activa, en les mateixes fonts d'informació. Actualment, i gràcies a l'alt desenvolupament de la informàtica en els centres sanitaris, una part considerable de la informació s'obté de manera electrònica a través dels serveis d'informàtica dels centres sanitaris corresponents, si bé la informació obtinguda és la generada per:

- Els serveis d'anatomia patològica dels centres sanitaris i els laboratoris particulars.
- Les llistes d'altes de malalts ingressats en els centres hospitalaris (aquesta és la principal font per detectar els casos sense confirmació histològica).

- Els registres hospitalaris de tumors i altres d'àmbit multihospitalari.
- Els serveis i laboratoris d'hematologia.
- Els serveis de neurologia.
- Els serveis d'admissions i arxius d'històries clíniques (aquesta font s'utilitza freqüentment per completar i contrastar dades, tant de tipus administratiu com clínic).

La informació sobre mortalitat s'obté del Registre de Mortalitat de Catalunya del Servei d'Informació i Estudis de la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Les dades originals de la mortalitat, que provenen de les butlletes estadístiques de defunció, permeten identificar casos no coneguts per altres vies (i, per tant, incloure'ls en l'estudi de la incidència), contrastar la informació que ja hi ha al Registre (assegurar i millorar la qualitat de les dades), estudiar la mortalitat per càncer i, juntament amb la informació sobre incidència, analitzar la supervivència poblacional dels pacients amb càncer i estimar la prevalença del càncer a la població.

3.6 Variables

Els principals ítems d'interès epidemiològic, que de manera sistemàtica s'enregistren en el Registre de Càncer de Tarragona, són:

Relatius al pacient: sexe, data de naixement, província i país de naixement, municipi de residència en el moment del diagnòstic i edat en el moment del diagnòstic.

Relatius al tumor: data del diagnòstic, localització i sublocalització tumorals, tipus histològic, comportament tumoral, mètode més vàlid de diagnòstic, multiplicitat tumoral, i TNM i estadi (des de l'any 2000).

Relatius a la defunció: data de defunció, codi de defunció i causa de defunció.

3.7 Classificació i codificació

Per a la classificació i codificació de les diferents variables dels tumors del Registre de Càncer de Tarragona s'utilitzen normes consensuades internacionalment i que, per una part d'aquestes, en el cas d'Europa,

estan reunides en una publicació conjunta de la World Health Organization (WHO), l'European Commission (EU) i l'European Network Cancer Registries (ENCR) de l'any 2003 (Tyczynski, 2003).

CODIFICACIÓ DE LES VARIABLES EN LA BASE DE DADES

Localització i sublocalització tumorals: se segueixen els codis de la primera edició de la Classificació Internacional de Malalties Oncològiques (ICD-O-1) (Organización Panamericana de la Salud, 1977).

Histologia: quant al diagnòstic morfològic (histològic o citològic) s'utilitzen els codis de diferents classificacions en funció de l'any de diagnòstic de cada tumor. Per als tumors diagnosticats abans de l'any 1993, s'empren els codis de la primera edició de la Classificació Internacional de Malalties Oncològiques (ICD-O-1) (Organización Panamericana de la Salud, 1977). Per als tumors diagnosticats entre els anys 1993 i 1997, s'empren els codis de la segona edició de la Classificació Internacional de Malalties Oncològiques (ICD-O-2) (Percy, 1990) i per als tumors diagnosticats els anys 1998 i posteriors, s'usen els codis de la tercera edició d'aquesta mateixa classificació (ICD-O-3) (Organización Panamericana de la Salud, 2003).

Territoris: els codis territorials dels municipis de la província de Tarragona i de les províncies d'Espanya són els oficials que assigna l'Institut Nacional d'Estadística. Els codis referents a les comarques són els emprats per l'Institut Català d'Estadística de la Generalitat de Catalunya. Els codis referents als països del món són els definits per les Nacions Unides en la seva classificació Standard Country or Area Codes for Statistical Use.

Data del diagnòstic: s'utilitzen els criteris de l'European Network of Cancer Registries (Tyczynski, 2003).

Mètode més vàlid del diagnòstic: s'empra la classificació recomanada per la IARC (Jensen, 1982).

Mètode de detecció en relació amb el cribratge: se segueix la classificació recomanada per l'European Network of Cancer Registries (Tyczynski, 2003).

Codi de la defunció: s'utilitza la novena revisió de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-9) per a totes les defuncions fins a l'any 1998 inclòs

(Organización Panamericana de la Salud, 1978) i la desena revisió de la mateixa classificació (CIE-10) per a les esdevingudes l'any 1999 i posteriors (Organización Panamericana de la Salud, 1995).

CLASSIFICACIONS UTILITZADES EN LA PRESENTACIÓ DE RESULTATS

Es presenten els resultats per tipus tumorals partint de la desena revisió de la Classificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995). Per fer possible això, s'apliquen una sèrie de conversions sobre les variables «localització» i «histologia» de cadascun dels registres de la base de dades.

3.8 Incidència

La incidència d'una malaltia es defineix com el nombre de casos de la malaltia que succeeixen durant un període especificat de temps en una població determinada. És una mesura del grau d'exposició d'una població als factors de risc d'aquesta malaltia.

Fonts d'informació

Els resultats d'incidència s'han obtingut a partir de les dades del Registre de Càncer Poblacional de Tarragona, que recull de manera continuada, sistemàtica i exhaustiva tots els càncers diagnosticats a la demarcació provincial de Tarragona (regions sanitàries del Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre) des de l'any 1980.

Població estudiada

La població estudiada són totes les persones residents a la demarcació provincial de Tarragona que abasta els territoris de les regions sanitàries del Camp de Tarragona (Alt Camp, Baix Camp, Baix Penedès, Conca de Barberà, Priorat i Tarragonès) i Terres de l'Ebre (Baix Ebre, Montsià, Ribera d'Ebre i Terra Alta).

Per al càlcul de les taxes anuals i de les tendències temporals (basades en dades anuals), s'han utilitzat les estimacions anuals intercensals (1986-2000) (Institut d'Estadística de Catalunya, 2005) i postcensals (2001) (Institut d'Estadística de Catalunya, 2007) de la població de la província de Tarragona, referenciades a 1 de juliol de l'any estimat i es-

tratificades per sexe i grup d'edat. Aquestes estimacions són realitzades per l'Institut d'Estadística de Catalunya (Idescat) mitjançant el mètode dels components, que consisteix a obtenir, a partir de les dades censals i padronals, una estimació anual de la població als anys no censals agregant els components del canvi poblacional (naixements, defuncions, emigració i immigració). Per al període comprès entre 1980 i 1985, i en no haver-hi estimacions produïdes per l'Idescat, s'ha estimat la població a 1 de juliol de cada any, basant-se a interpolar cada cohort d'edat en el període 1980-1985 a partir de les dades dels cens de 1981 i el padró de 1986.

Períodes en estudi

En la presentació dels resultats d'incidència més recents s'ha agafat el període 1998-2002, que és el darrer període publicat a la sèrie *Cancer Incidence in Five Continents* (Curado, 2007).

Per veure l'evolució del nombre de casos incidents i de les taxes ajustades d'incidència s'han estudiat els anys compresos entre 1982 i 2004.

Quan es comparen resultats d'incidència i per fer el màxim comparable possible els resultats amb els d'altres registres del món, les dades d'incidència del Registre de Càncer de Tarragona utilitzades són les del període 1998-2002, equivalents a les del volum IX de la sèrie *Cancer Incidence in Five Continents* (Curado, 2007).

Classificació i codificació

Independentment de les classificacions utilitzades en la codificació original de les dades d'incidència de diferents períodes temporals —ICD-O-1 (Organización Panamericana de la Salud, 1977) ICD-O-2 (Percy, 1990) i ICD-O-3 (Organización Panamericana de la Salud, 2003)— els resultats d'incidència es presenten, sempre que no s'indiqui el contrari, utilitzant la desena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995). Això és possible gràcies a la realització de diverses conversions sobre les dades de topografia, morfologia i comportament dels càncers incidents

Tumors estudiats

S'han estudiat els casos de limfoma de Hodgkin, limfoma no hodgkinià, mieloma múltiple, leucèmia limfàtica aguda i leucèmia limfàtica crònica corresponents a les codificacions de l'ICD-10 (taula XXVI).

En el cas les neoplàsies que ens ocupen, la cerca dels casos s'ha fet a partir de la histologia i no de la localització (que és com s'estudien habitualment els tumors sòlids), tot i que en els LNH es dóna informació sobre la seva localització en aquells que són d'origen extraganglionar.

Entre 1980 i 2004 s'han registrat 3.258 casos de neoplàsies limfoides de les quals 354 han estat limfoma de Hodgkin, 1.605 limfomes no hodgkinians, 676 mielomes, 188 leucèmies limfàtiques agudes i 435 leucèmies limfàtiques cròniques.

Codi ICD-10	*Grup de malalties*
C81	Limfoma de Hodgkin
C82	Limfoma no hodgkinià fol·licular (nodular)
C83	Limfoma no hodgkinià difús
C84	Limfomes de cèl·lules T perifèrics i cutanis
C85	Altres tipus de limfoma no hodgkinià o no especificats
C90	Mieloma múltiple i neoplàsies malignes de cèl·lules plasmàtiques
C91	Leucèmia limfàtica C91.0 Leucèmia limfàtica aguda C91.1 Leucèmia limfàtica crònica
C96	Altres neoplàsies malignes o neoplàsies sense especificar dels teixits limfoides, hematopoètics o teixits relacionats.

Taula XXVI: Neoplàsies limfoides (LH, LNH, MM, LLA i LLC) amb la codificació corresponent segons l'ICD-10.

Variables estudiades

Les variables bàsiques utilitzades en l'estudi de la incidència són: sexe, edat al diagnòstic, any de diagnòstic (d'incidència) i tipus de càncer (localització del tumor primari i tipus histològic).

Estadístics utilitzats

Per a cada localització tumoral i sexe, es presenten el nombre de casos, la taxa bruta, les taxes específiques per edat per grups d'edat quinquennals, las taxa ajustada a la piràmide mundial estàndard i la taxa acumulada als 74 anys. També es presenta el percentatge de casos amb verificació histològica i el percentatge de casos enregistrats exclusivament a través del certificat de defunció. Finalment, també es presenten les raons de sexe (home/dona i dona/home) de la taxa ajustada.

Conceptes estadístics

Nombre de casos per any (N/any): nombre de casos incidents durant un període de temps determinat dividit pel nombre d'anys d'aquest període.

Taxa bruta (TB): nombre de casos incidents de càncer durant el període d'estudi dividit per la població estudiada. S'expressa en tant per 100.000 homes o dones i any. En els cas dels càncers infantils, s'expressa en tant per milió de nens o nenes de 0 a 14 anys i any.

Taxa específica per edat (TEE): es defineix d'una manera similar a la taxa bruta, però centrada en grups d'edat específics. Correspon al nombre de casos incidents de càncer durant el període d'estudi en un grup d'edat determinat dividit per la població d'aquest grup d'edat. S'expressa en tant per 100.000 homes o dones i any. Els grups d'edat corresponen a grups de 5 anys (5-9, 10-14, 15-19...), excepte els grups d'edat de 0 anys, d'1 a 4 anys (1-4) i de 85 i més anys (85+). Quan s'analitza la incidència dels càncers infantils, les taxes específiques per edat poden presentar-se per grups d'edat quinquennals excepte el primer (0, 1-4, 5-9 i 10-14) o per grups d'edat anuals (0, 1, 2...13 i 14).

Taxa ajustada per edat (TA): s'utilitza per comparar taxes d'incidència de diferents poblacions o de la mateixa població en diferents períodes de temps (evolució temporal). L'estreta relació entre l'aparició del càncer amb l'edat i l'envelliment progressiu de la població a la província de Tarragona podrien reflectir-se en un increment de les taxes brutes d'incidència. Per evitar aquesta influència de l'edat es calculen les taxes ajustades pel mètode directe, i es pren com a referent la població estàndard mundial (Segi M, 1960). Per tal de tenir en compte els casos sense edat en el còmput de les taxes ajustades, s'aplica un factor de correcció

a cada combinació de tipus tumoral i sexe, i té en compte els casos sense edat d'aquella combinació.

Les taxes ajustades s'han d'entendre com les taxes que es produirien en una altra població amb una estructura d'edat igual a la utilitzada com a estàndard. La població a la província de Tarragona és molt envellida respecte de la població estàndard mundial i, per tant, en el procés d'estandardització s'obtenen unes taxes ajustades inferiors a les brutes. S'expressen en tant per 100.000 homes o dones i any. En els cas dels càncers infantils, s'expressa en tant per milió de nens o nenes de 0 a 14 anys i any.

L'interval de confiança de la TA (IC95%) es calcula així: TA ± 1,96 * (desviació estàndard de la TA).

Taxa acumulada (TAC o TAC74): és la suma de les taxes específiques per edat, fins a un límit (64 anys o 74 anys), i està en funció de l'esperança de vida de la població en estudi. En el nostre cas, es presenten les taxes de 0 als 74 anys. Es presenten en tant per cent. Per tal de tenir en compte els casos sense edat en el còmput de les taxes acumulades, s'aplica un factor de correcció a cada combinació de tipus tumoral i sexe, i té en compte els casos sense edat d'aquella combinació. La taxa acumulada es pot considerar una taxa ajustada per edat, en la qual la proporció d'individus seria igual a tots els grups d'edat. També es pot considerar una aproximació al risc acumulat, és a dir, al risc que pateix un individu de patir càncer durant un període d'edat determinat si no es produeix la mort abans de la finalització d'aquest període (Day, 1982; Breslow, 1987). Encara que aquesta taxa té una interpretació senzilla i permet realitzar comparacions entre poblacions amb diferents estructures d'edat, el seu principal inconvenient és que es basa en el supòsit que no intervenen causes de mort en les persones amb càncer, fet que produeix una sobreestimació de la taxa en les persones d'edat avançada i en els càncers de bon pronòstic.

3.9 Mortalitat

La mortalitat d'una malaltia es defineix com el nombre de defuncions que succeeixen durant un període especificat de temps en una població determinada. És una mesura fonamental d'impacte d'una malaltia en la comunitat, ja que presenta la quantificació dels casos que han tingut més mal pronòstic i han provocat la mort.

Fonts d'informació

Les dades originals de mortalitat s'han obtingut del Registre de Mortalitat del Servei d'Informació i Estudis de la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Comprenen les morts esdevingudes per càncer entre la població resident a la demarcació de Tarragona des de l'any 1980 al 2001. La codificació de les butlletes estadístiques de defunció (BED) es va realitzar a l'Institut Nacional d'Estadística (INE) fins a l'any 1982 i des de 1983 fins a l'actualitat pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, segons les normes de la novena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (Organización Panamericana de la Salud, 1978) fins a l'any 1998, i de la desena revisió d'aquesta mateixa Classificació (Organización Panamericana de la Salud, 1995) des de 1999 fins a l'actualitat.

Les estadístiques oficials de mortalitat estan basades en criteris estrictes de recollida i tractament de la informació, segons normatives internacionals, i això fa possible la comparació de la mortalitat entre diferents zones del món. Tanmateix, aquestes dades presenten problemes de qualitat. Com que els registres de càncer de base poblacional poden conèixer més acuradament la mortalitat per càncer, les dades originals de mortalitat són modificades d'acord amb la informació que hi ha en els registres de càncer, sempre que la informació d'aquests darrers es pugui considerar més fiable. Així, per exemple, si una butlleta de defunció presenta un càncer de fetge com a causa de defunció, mentre que en el registre de càncer es coneix l'existència d'un càncer de còlon amb metàstasis hepàtiques que són la causa de la defunció, en el registre de càncer aquest comptarà com un càncer de còlon tant a efecte d'incidència com de mortalitat. Així mateix, si d'una butlleta de defunció que indica càncer se sap que realment no corresponia a una patologia tumoral maligna, aquest cas no s'enregistrarà com a tal. Així doncs, la informació presentada pel Registre de Càncer sobre mortalitat correspon a la mortalitat corregida per aquest.

Població estudiada

La població estudiada és, igual que en l'estudi de la incidència, el conjunt de totes les persones residents a la demarcació provincial de Tarragona que abasta els territoris de les regions sanitàries del Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre. Per al càlcul de les taxes anuals i de les tendències temporals (basades en dades anuals) s'han utilitzat les mateixes estimacions poblacionals anuals que en la incidència.

Períodes en estudi

Per fer més comprensibles els resultats de mortalitat i facilitar-ne la seva interpretació, aquests abasten els mateixos períodes que els d'incidència. En la presentació dels resultats de mortalitat més recents s'ha agafat el període 1998-2002. Per veure l'evolució del nombre de casos morts i de les taxes ajustades de mortalitat s'han estudiat els anys compresos entre 1982 i 2004.

Classificació i codificació

Igual que en la incidència, i sempre que no s'indiqui el contrari, els resultats de la mortalitat per càncer es presenten utilitzant la desena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995).

Tumors estudiats

Els resultats de mortalitat per tipus tumorals es presenten seguint les mateixes classificacions, ordre i agrupaments que els d'incidència.

Variables estudiades

Les variables utilitzades en l'estudi de la mortalitat són: sexe, edat a la defunció, any de defunció i tipus de neoplàsia limfoide (localització del tumor primari i tipus histològic).

Estadístics utilitzats

Per a cada neoplàsia limfoide i sexe, es presenten el nombre de defuncions, la taxa bruta i la taxa ajustada a la piràmide mundial estàndard. També es presenta la raó mortalitat/incidència de la taxa ajustada.

Conceptes estadístics: els paràmetres o estadístics utilitzats es calculen de la mateixa manera que quan s'utilitzen per a la incidència i l'única diferència és que fan referència a defuncions, en lloc de nous casos diagnosticats.

3.10 Supervivència

L'anàlisi de la supervivència consisteix a estimar la probabilitat que un malalt diagnosticat de càncer sobrevisqui més d'un temps donat. Quan s'aplica a una sèrie de pacients, estima la proporció d'aquests que sobreviuen més d'un temps determinat. Les taxes de supervivència són els indicadors més directes de la gravetat del càncer i de l'impacte del tractament.

Fonts d'informació

Per a l'anàlisi de la supervivència, s'utilitza la informació dels pacients diagnosticats de limfoma de Hodgkin, limfoma no hodgkinià, mieloma múltiple, leucèmia limfàtica aguda i leucèmia limfàtica crònica, en els períodes 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 i 2000-2004, amb seguiments a un, tres, cinc i deu anys (en els casos que la data de diagnòstic així ho permet).

Quant a la informació del seguiment de l'estat vital dels pacients, el Registre de Càncer de Tarragona realitza fonamentalment un seguiment passiu sistemàtic utilitzant la informació del Registre de Mortalitat de Catalunya (basat en les butlletes estadístiques de defunció). Aquest seguiment passiu es realitza amb el suport d'eines automatitzades complementades per sistemes manuals amb una periodicitat anual. A més del seguiment sistemàtic passiu, cada cinc anys realitza un seguiment actiu a les històries clíniques dels pacients amb tumors d'alta letalitat per tal de complementar el seguiment passiu. Tots els pacients diagnosticats entre 1985-2004 tenen un seguiment del seu estat vital fins al 31 de desembre de 2006.

Població en estudi i definició de cas

La població en estudi és el conjunt de tots els pacients diagnosticats de limfoma de Hodgkin, limfoma no hodgkinià, mieloma múltiple, leucèmia limfàtica aguda i leucèmia limfàtica crònica de la demarcació de Tarragona a partir de l'any 1985 fins a l'any 2004, ambdós inclosos. El període de seguiment de tots aquests càncers abasta des de l'1 de gener de 1985 al 31 de desembre de 2006. L'estudi inclou els pacients de 15 a 99 anys.

En relació amb els càncers inclosos en les anàlisis, s'han seguit els criteris següents: s'inclouen els limfomes de Hodgkin, limfomes no hodgkinians, mieloma múltiple, leucèmia limfàtica aguda i leucèmia limfàtica crònica segons els criteris de l'ICD-O. S'inclouen tant els càncers verificats microscòpicament com els no verificats, però no els coneguts exclusivament a través de la butlleta estadística de defunció (casos DCO) o els descoberts accidentalment per necròpsia. En el cas dels càncers múltiples en un mateix pacient, solament s'inclou el primer quan es tracta de tumors metacrònics i el de pitjor pronòstic quan són tumors sincrònics. La categorització del pronòstic es basa en les taxes de supervivència relativa ajustades per edat estimades per al conjunt d'Europa en el projecte EUROCARE-3 (Berrino, 2003). En els casos en què el primer tumor és de pell no melanoma s'ha tingut en compte el segon.

Períodes en estudi

S'estudia la supervivència dels períodes 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 i 2000-2004. Els tres primers coincideixen amb els darrers tres períodes dels resultats publicats pels projectes d'àmbit europeu EUROCARE-2 (Berrino, 1999), EUROCARE-3 (Berrino, 2003) i EUROCARE-4 (Berrino, 2007). Aquest fet facilita la comparació dels resultats de supervivència de Tarragona amb els dels països europeus que participen en el projecte EUROCARE.

Classificació i codificació

Els resultats de supervivència es presenten utilitzant la desena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995).

Tumors estudiats

S'han estudiat els casos de limfoma de Hodgkin, limfoma no hodgkinià, mieloma múltiple, leucèmia limfàtica aguda i leucèmia limfàtica crònica corresponents a les codificacions següents de l'ICD-10: C81, C82, C83, C84, C85, C90, C91 i C96 (vegeu l'apartat d'«Incidència»).

Variables estudiades

Les variables utilitzades en l'estudi de la supervivència són: sexe, data de diagnòstic (d'incidència), data de defunció o de perdut o de fi de seguiment, tipus de càncer (localització del tumor primari i tipus histològic).

Per a cada malalt diagnosticat de càncer tindrem dues variables resposta: l'estat vital a la data de fi de seguiment i el temps de seguiment (temps transcorregut entre la data de diagnòstic i l'esdeveniment d'interès, que en aquest cas és la data de defunció del malalt per qualsevol causa, la data de perdut o la data de fi de seguiment, en el cas de pacients vius en aquesta data).

La data final de seguiment de l'estudi és el 31 de desembre de 2006. Per a cada sexe, es calcula la supervivència observada i la supervivència relativa. Per a l'LH, LNH, MM i LLA s'ha mesurat la supervivència per a dos grups d'edat diferents, a partir d'uns punts de tall que són aquells que estan considerats i validats com a factors pronòstics independents. A l'LH el punt de tall és als 40 anys (Hansenclever D, 1998), a l'LNH és als 60 anys (The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project , 1993), a l'MM als 50 anys (Ludwig H, 2008) i a l'LLA s'han fet dos punts de tall: als 15 i als 30 anys. Aquest estudi no s'ha fet amb l'LLC, ja que l'edat no és un factor pronòstic en aquesta malaltia.

Les taxes per a Tarragona, els EUA i total d'Europa no estan ajustades per edat, atès que cadascun ajusta per una població diferent i, per tant, resulta més comparable la taxa bruta, que s'aproxima molt més a l'ajustada per edat. Les dades de cada país europeu estan ajustades per edat a partir de la base de dades de l'EUROCARE i té en compte les distribucions de pesos de la proposta per Corazziari i col·laboradors, i que varia en funció del tumor (Corazziari I, 2004), i han estat únicament publicades d'aquesta manera ajustada.

Estadístics utilitzats

L'anàlisi de la supervivència dels malalts de càncer consisteix a estimar la proporció de sèries de malalts diagnosticats de càncers específics que sobreviuen més d'un temps determinat i es representa gràficament mitjançant les corbes de supervivència.

Per a cada pacient diagnosticat de càncer, podem trobar-nos amb tres situacions diferents en la data final de seguiment: que el pacient estigui viu, que el pacient hagi mort per causa de càncer o que el pacient hagi mort per una altra causa diferent al càncer.

Hi ha dos tipus de supervivència:

- *Supervivència observada:* és la supervivència que no té en compte la causa de mort i es pot calcular mitjançant el mètode actuarial (o de taules de vida) (Cutler, 1958) o mitjançant el mètode de Kaplan-Meier (Kaplan, 1958). S'ha utilitzat el mètode de Kaplan-Meier que estima de manera acumulada la probabilitat de sobreviure partint dels casos que moren i els que estaven en risc en cada moment de temps.

- *Supervivència neta:* és la supervivència on el tumor és l'única causa atribuïble de mort.

Els mètodes per estimar la supervivència neta són dos:

- *Supervivència específica:* consisteix a calcular la supervivència observada a partir del mètode de Kaplan-Meier, excloent les morts per altres causes diferents del càncer. Aquests casos es consideren com a observacions incompletes a partir del moment en què el pacient mor per una causa no relacionada amb el càncer. La problemàtica d'aquest mètode és que moltes vegades no es pot determinar quina és la causa de la mort, la qual cosa fa inviable l'ús d'aquest mètode.

- *Supervivència relativa:* la supervivència relativa es basa en el fet que sobre un grup de malalts de càncer intervenen dos tipus de forces de mortalitat: una mortalitat derivada del càncer que estudiem i una altra mortalitat aliena al càncer. La supervivència relativa es defineix com la raó entre la supervivència observada que ignora la causa de mort i la supervivència esperada en un grup de persones de similar edat i sexe, però sense la malaltia concreta que estem estudiant.

Com a supervivència esperada s'utilitzen les taxes de supervivència poblacionals de la demarcació provincial de Tarragona, calculades a partir de la mortalitat general de la població de Tarragona. Les dades de mortalitat general les aporta el Servei d'Informació i Estudis de la

Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, mitjançant les taules de vida de la població de la demarcació de Tarragona de cada any.

El fet d'utilitzar la mortalitat general de la població, enlloc de la mortalitat general menys la del càncer en estudi, dóna una estimació de la supervivència relativa lleugerament superior a la real, però insignificant en el cas d'estudiar localitzacions específiques.

L'estimació de la supervivència esperada es pot portar a terme per tres mètodes: Ederer I (Ederer, 1961), Ederer II (Ederer, 1959) i Hakulinen (Hakulinen, 1982; Hakulinen, 1985). El Registre utilitza el tercer d'aquests mètodes.

Els intervals de confiança de la supervivència relativa es calculen dividint el valor mínim i el valor màxim de l'interval de confiança de la supervivència observada per la supervivència esperada.

3.11 Prevalença

La prevalença es defineix com la proporció d'una població que està afectada per una determinada malaltia en un moment donat. Quan parlem de càncer, i en no poder determinar perfectament les persones que havent estat diagnosticades de càncer en el passat ja estan curades, la prevalença inclou totes les persones que, havent estat diagnosticades en qualsevol moment del passat, encara estan vives, estiguin curades o no. Des del punt de vista de la planificació de recursos sanitaris, la prevalença és una mesura tan important com la incidència. Com que l'estimació directa de la prevalença requereix un estudi transversal de la població, es poden realitzar estimacions indirectes, sent el mètode més recomanable el que es basa en la incidència i la supervivència. En aquest cas, l'estimació s'ha realitzat per a les cinc malalties neoplàsiques limfoides de l'estudi.

Fonts d'informació

Per a l'anàlisi de la prevalença, el Registre de Càncer de Tarragona utilitza la informació sobre tots els pacients diagnosticats de tumors malignes invasius a la demarcació provincial de Tarragona a partir de l'any 1985. La informació de l'estat vital dels pacients s'obté de la mateixa manera que en l'estudi de la supervivència.

Tumors estudiats

S'estudien els LH, LNH, MM, LLA i LLC diagnosticats a la demarcació de Tarragona a les dates de referència de 31 de desembre de l'any 2004, i les seves projeccions a 2010 i 2015.

Períodes en estudi

Per estimar el nombre de casos prevalents i la taxa de prevalença, a data 31 de desembre de 2002, s'utilitzen dades d'incidència i de supervivència del període 1985-2004.

Classificació i codificació

Els resultats de prevalença es presenten utilitzant la desena revisió de la Classificació Internacional de Malalties (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995).

Variables estudiades

Les variables utilitzades en l'estudi de la prevalença són: sexe, data de diagnòstic (d'incidència), data de defunció o de perdut o de fi de seguiment i tipus de càncer (localització del tumor primari i tipus histològic).

Estadístics utilitzats

Un cas prevalent és tota persona d'una població donada que va ser diagnosticada de càncer en el passat i que està viva en una data determinada. La prevalença fa sempre referència a un moment determinat del temps (data de referència). Per a cada localització tumoral i sexe, es calculen el nombre de casos prevalents i la taxa de prevalença. La taxa de prevalença es defineix com la proporció de casos prevalents en la població estudiada i s'expressa en nombre de casos per 100.000 habitants.

Per al càlcul de la prevalença s'utilitza la metodologia descrita per Capocaccia i De Angelis (Capocaccia R, 1997).

3.12 Evolució temporal

Incidència

Un dels objectius principals de l'anàlisi de les dades d'incidència de càncer és l'estudi de la seva tendència temporal. L'evolució del nombre de casos de càncer incidents en una població determinada es dóna per tres factors:

- La mida de la població (que pot anar augmentant o disminuint).
- L'estructura de la població (que pot anar rejovenint-se o envellint-se).
- Les modificacions dels riscos per a cada tipus de càncer (que depèn bàsicament de l'exposició passada i/o present als factors etiològics).

En l'anàlisi de les tendències, per tal de controlar els dos primers factors (mida i estructura de la població), s'utilitzen mètodes estadístics que ajusten les taxes per l'edat. Per a l'anàlisi de la tendència de la incidència es calcula el percentatge de canvi anual (PAC) a partir d'un model log-lineal, cas específic dels models lineals generalitzats (McCullagh, 1989), que estima la taxa d'incidència a partir de l'edat i de l'any de diagnòstic. S'assumeix que el nombre de casos incidents segueix una distribució de Poisson (Breslow, 1987).

En l'estudi de les tendències de períodes llargs de temps el percentatge anual de canvi pot tenir un comportament distint al llarg dels diferents segments de temps. L'anàlisi de tendències pel mètode *joinpoint* (Kim, 2000) tria el nombre adequat i el nombre ideal de punts d'inflexió (denominats *joinpoints*), en els quals els valors d'augment o disminució canvien de forma estadísticament significativa. El mètode *joinpoint* descriu les tendències (magnitud de l'augment o disminució) dels diferents períodes de temps i els punts d'inflexió o canvi.

Mortalitat

En l'estudi de les tendències temporals de la mortalitat per càncer, l'evolució del nombre de defuncions per càncer en una població determinada es dóna per tres factors:

- La mida de la població (que pot anar augmentant o disminuint).
- L'estructura de la població (que pot anar rejovenint-se o envellint-se).
- Les modificacions dels riscos per a cada tipus de càncer (que depèn bàsicament de l'exposició passada i/o present als factors etiològics) i de la supervivència de cada tipus de càncer (que alhora depèn de diversos factors: diagnòstic precoç, accessibilitat als tractaments, etc.).

En l'anàlisi de les tendències de la mortalitat, per tal de controlar els dos primers factors (mida i estructura de la població) s'utilitzen mètodes estadístics que ajusten les taxes per l'edat.

Per a l'anàlisi de la tendència de la mortalitat es calcula el percentatge de canvi anual (PAC) a partir d'un model log-lineal, que estima la taxa de mortalitat a partir de l'edat i de l'any de defunció, igual que el desenvolupat en l'anàlisi de l'evolució temporal de la incidència (McCullagh, 1989).

En l'anàlisi de l'evolució temporal de la mortalitat del període 1982-2004, s'ha utilitzat el mètode *joinpoint* (McCullagh, 1989) descrit en l'apartat de l'evolució temporal de la incidència. El mètode *joinpoint* descriu les tendències (magnitud de l'augment o disminució) dels diferents períodes de temps i els punts d'inflexió o canvi.

3.13 Projeccions

El càlcul de les projeccions de la incidència s'ha realitzat a partir de les taxes específiques per edat del període conegut 2000-2004. A continuació, s'han estimat les taxes específiques per edat dels anys posteriors, aplicant a cada any el percentatge anual de canvi (PAC), obtingut prèviament en l'estudi de l'evolució temporal de la incidència, mitjançant el model *joinpoint*. A partir d'aquí, s'ha determinat el nombre de casos previstos (numerador) per als anys 2010 i 2015, i com a denominador s'utilitza la població estimada per l'Idescat (Institut d'Estadística de Catalunya, 2009), i s'assumeix així un escenari demogràfic mitjà quant a creixement global i estructura de la població.

El càlcul de les projeccions de la prevalença s'ha realitzat a partir de la incidència estimada i del temps mitjà de supervivència dels casos fatals, a Tarragona. Amb això, s'ha calculat la taxa de prevalença i el nombre de casos prevalents per als anys 2010 i 2015 mitjançant el mètode d'Esteve (Esteve J, 1994).

3.14 Qualitat i limitacions de les dades presentades

Qualitat i limitacions de les dades d'incidència

L'estudi de la incidència permet analitzar el nombre de casos de la malaltia de manera independent dels canvis en la supervivència, i proporciona dades de major interès en l'estudi etiològic i en la planificació de recursos sanitaris que les dades de mortalitat. Així mateix, la recollida de dades d'incidència està sotmesa a criteris estrictes, seguint recomanacions internacionals que permeten verificar-ne la fiabilitat.

Quan es mesura la incidència del càncer en una població tant en un moment donat com, sobretot, al llarg del temps, cal tenir present que la capacitat diagnòstica pot ser variable per a cada tipus de càncer i per al conjunt d'aquests, i que això pot influir en les seves tendències.

En el procés d'enregistrament es poden donar subregistraments i sobreregistraments. Les possibles causes de subenregistrament són:

- Els casos latents que no arriben a donar símptomes clínics o els casos amb manifestacions clíniques que no són diagnosticats, sigui per incapacitat tècnica del sistema sanitari, sigui per inaccessibilitat o infreqüentació de la població a l'esmentat sistema.

- Els casos diagnosticats que no són enregistrats perquè es diagnostiquen fora de l'organigrama informatiu del registre o bé dintre d'aquest, però en aquest cas no s'han identificat o notificat, i que a la vegada no són identificats mitjançant el certificat de defunció a causa que no tots els tumors són letals, o s'ha mort per una altra causa, o la defunció ha esdevingut fora de l'àrea de registre, o hi ha una omissió de càncer a la butlleta de defunció.

Les possibles causes de sobreenregistrament són:

- La duplicació de casos.

- La inclusió de casos no residents.

- La inclusió de casos prevalents (diagnosticats abans de l'inici del registre).

- El diagnòstic erroni de càncer.

El control de qualitat és el mecanisme per mesurar la qualitat de les dades i per millorar-les posteriorment. Els índexs i la metodologia

emprats en el control de la qualitat es basen en recomanacions de la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC). Els principals components del control de la qualitat són la cobertura (*completeness*), la precisió (*accuracy*) i l'adequada actuació cronològica en els mètodes operacionals (*timeliness*).

Els índexs de qualitat presentats en aquest estudi són:

- Percentatge de casos sense edat coneguda (%SE): correspon a la proporció de casos incidents en els quals es desconeix l'edat respecte al total dels casos. Aquest índex pot indicar dèficits/dificultats en la recollida de dades bàsiques.
- Percentatge de casos amb verificació histològica (%VH): correspon a la proporció entre el nombre de casos en els quals hi ha una confirmació del tumor per una biòpsia, una citologia o un aspirat medul·lar (en el cas de les leucèmies i el mieloma), en relació amb el total de casos. És sobretot un índex de precisió.
- Proporció de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció (%DCO; *Death Certificate Only*): correspon a la proporció entre el nombre de casos en els quals no s'ha pogut obtenir cap informació més enllà del certificat de defunció, respecte al total de casos enregistrats. Aquest índex, alhora que un índex de precisió, és un índex d'exhaustivitat.
- Quocient mortalitat/incidència (%M/I): és la proporció, en percentatge, entre els casos morts per càncer durant un any i els casos incidents en el mateix període, indistintament de quan aquests casos morts han estat diagnosticats. És a dir, el nombre de defuncions oficials per una determinada malaltia en determinat any, dividit pel nombre de casos incidents en el mateix any. Aquest índex serveix també per estimar l'exhaustivitat en l'enregistrament.

Qualitat i limitacions de les dades de la mortalitat

La mortalitat per càncer és un indicador bàsic per avaluar l'impacte de les malalties neoplàsiques en la comunitat, ja que quantifica els casos que han tingut més mal pronòstic i han provocat la mort. L'anàlisi de la mortalitat té dos avantatges principals: l'exhaustivitat derivada de

l'existència de butlletes de defunció per totes les defuncions esdevingudes i la llargada de les sèries temporals de què es disposen. No obstant això, té dos problemes: d'una banda, el de subrepresentar els càncers de baixa letalitat, i de l'altra, que, malgrat que la recollida de dades de mortalitat, està sotmesa a criteris estrictes i recomanacions internacionals que permeten verificar la seva fiabilitat. Aquestes dades presenten problemes de qualitat que, per alguns tipus tumorals, poden ser importants i que provenen de la poca qualitat en la certificació de la causa de mort. Aquestes imprecisions en la certificació de les defuncions poden provocar biaixos en les tendències de la mortalitat.

Entre les causes d'aquests biaixos hi ha l'assignació d'un càncer quan no hi era, la no-certificació quan hi era, la certificació d'un càncer sense especificar-ne el tipus ni la localització, la certificació d'una metàstasi com a tumor primari i la certificació d'un càncer en una localització errònia (normalment propera a la del lloc primari).

Les dades de mortalitat presentades en aquest estudi són les oficials de la mortalitat de Catalunya revisades per la base de dades d'incidència de l'RCT. Per tant, la seva precisió és suposadament alta.

Qualitat i limitacions de les dades de supervivència

Atès que el seguiment es fa automatitzat, es consideren com a vius aquells malalts que no consten com a morts, la qual cosa pot provocar un cert biaix en el sentit de sobreestimar la supervivència, a causa de la falta de coneixement de l'estat vital d'alguns pacients. Aquest biaix és més important en localitzacions tumorals de mal pronòstic. Les causes són: problemes de qualitat de les dades en la base de dades de mortalitat o del Registre de Càncer; problemes en la sensibilitat del procés de creuament de les dades *(linkage)* i la presència en els pacients de moviments migratoris cap a fora de Catalunya.

Un altre problema podria ser la inclusió de casos no incidents o casos que no són càncer, la qual cosa també produiria una sobreestimació de la supervivència. D'haver-n'hi, aquests casos serien mínims i no afectarien significativament els valors de la supervivència.

Les estimacions de la supervivència d'alguns tumors poden presentar problemes al final d'un període a causa de la poca quantitat de pacients amb risc provocada per les morts i les censures (perduts i finalitzats de seguiment) esdevingudes abans del final del període. En

aquests casos, les estimacions poden estar influïdes pel que succeeixi a un nombre petit de pacients.

La supervivència de la majoria de càncers està molt influenciada per l'extensió de la malaltia en el moment del diagnòstic. Aquesta informació no s'ha recollit en el Registre de Càncer de Tarragona en el període estudiat (1985-2004) i, per tant, les dades presentades no es poden estratificar segons l'estadi en el moment del diagnòstic.

Les comparacions de la supervivència entre poblacions o entre períodes poden presentar problemes si no es té en compte que la composició de les dades pot ser diferent quant a l'estadi, l'edat, la proporció de casos DCO, la metodologia per conèixer l'estat vital, l'extensió dels programes de cribratge i el temps per arribar al diagnòstic.

Qualitat i limitacions de les dades de prevalença

Els principals problemes amb què pot trobar-se un registre de càncer de base poblacional a l'hora de comptar el nombre de casos diagnosticats de càncer en el passat i que en un determinat moment del temps (data de referència) sobreviuen són:

- Casos perduts en el seguiment: en els casos perduts en el seguiment es considera que aquests segueixen la mateixa distribució de supervivència que els casos no perduts i s'estima quants sobreviuen en el moment de temps de referència.

- Casos que només es coneixen a través de la butlleta estadística de defunció: poden haver-hi casos de càncer que només coneixem a través de la butlleta estadística de defunció, en data posterior al moment de referència, però que realment van ser diagnosticats de càncer abans de la data de referència de la prevalença.

- Migracions: pot donar-se el cas de persones diagnosticades en l'àrea del Registre, però que, en la data d'estudi, en resideixen fora. També pot donar-se el cas de persones residents a l'àrea d'estudi, però residents fora d'aquesta quan van ser diagnosticades.

En el cas del Registre de Càncer de Tarragona, i per al càlcul de la prevalença, no es realitza cap acció específica pel que fa als possibles problemes de seguiment, a les migracions i als casos DCO, ja que s'estima que la influència d'aquests factors és inapreciable.

Capítol 4. Resultats i discussió

4. Resultats i discussió

La casuística total del període 1980-2004 respecte a les neoplàsies limfoides ha estat de *3.258*: 354 limfomes de Hodgkin, 1.605 limfomes no hodgkinians, 676 mielomes, 188 leucèmies limfàtiques agudes i 435 leucèmies limfàtiques cròniques.

Per al seu estudi i comparabilitat s'han pres diferents períodes que comprenen part d'aquests casos.

4.1 Limfoma de Hodgkin

4.1.1 Incidència i projecció, 2010-2015

En el quinquenni 1998-2002 es varen diagnosticar 83 casos de limfoma de Hodgkin, amb una mitjana de 16,6 nous casos/any, dels quals 9,6 foren en homes i 7,0 en dones (taula XXVII).

La taxa bruta d'incidència va ser de 3,2 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 2,3 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta d'incidència va ser de 2,8 casos/100.000 habitants/any. La raó de sexe va ser d'1,4 a favor del sexe masculí (taula XXVII).

La taxa ajustada d'incidència va ser de 2,6 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 2,3 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa ajustada d'incidència va ser de 2,5 casos/100.000 habitants/any (taula XXVII).

La taxa acumulada als 74 anys, és a dir, la probabilitat que té una persona de desenvolupar un limfoma de Hodgkin, des que neix fins als 74 anys d'edat, és del 0,21% en els homes, del 0,17% en les dones i del 0,19% per a ambdós sexes (taula XXVII).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de casos/any	9,6	7,0	16,6
Taxa bruta	3,2	2,3	2,8
Taxa ajustada	2,6	2,4	2,5
Taxa acumulada 74 anys	0,21	0,17	0,19
Raó de sexes			1,4

Taula XXVII: Incidència del limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002.

La distribució de la incidència segons els diferents grups d'edat (taxes específiques per edat) és la que es descriu a la taula XXVIII i mostra la típica corba bimodal del limfoma de Hodgkin, tal com s'observa a les figures 14 i 15.

Grups d'edat	*TEE*			*%*		
	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*	*Homes*	*Dones*	*Ambdós sexes*
De 0 a 4 anys	0	0	0,0	0,0%	0,0%	0,0%
De 5 a 9 anys	1,4	0	0,7	2,1%	0,0%	1,2%
De 10 a 14 anys	1,3	2,7	2,0	2,1%	5,7%	3,6%
De 15 a 19 anys	2,1	6,6	4,3	4,2%	17,1%	9,6%
De 20 a 24 anys	2,5	3,5	3,0	6,3%	11,4%	8,4%
De 25 a 29 anys	4	7,7	5,8	10,4%	25,7%	16,9%
De 30 a 34 anys	4,9	1,7	3,4	12,5%	5,7%	9,6%
De 35 a 39 anys	6,8	1,7	4,3	16,7%	5,7%	12,0%
De 40 a 44 anys	2,7	0	1,4	6,3%	0,0%	3,6%
De 45 a 49 anys	2	1	1,5	4,2%	2,9%	3,6%
De 50 a 54 anys	3,1	1,1	2,1	6,3%	2,9%	4,8%
De 55 a 59 anys	3,8	1,3	2,5	6,3%	2,9%	4,8%
De 60 a 64 anys	1,4	4,2	2,8	2,1%	8,6%	4,8%
De 65 a 69 anys	1,3	0	0,6	2,1%	0,0%	1,2%

Grups d'edat	*TEE*			*%*		
	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*	*Homes*	*Dones*	*Ambdós sexes*
De 70 a 74 anys	4,6	2,7	3,6	6,3%	5,7%	6,0%
De 75 a 79 anys	6,2	3,2	4,5	6,3%	5,7%	6,0%
De 80 a 84 anys	7,4	0	2,9	4,2%	0,0%	2,4%
De 85 a 99 anys	5,2	0	1,8	2,1%	0,0%	1,2%

Taula XXVIII: Incidència del limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i sexe.

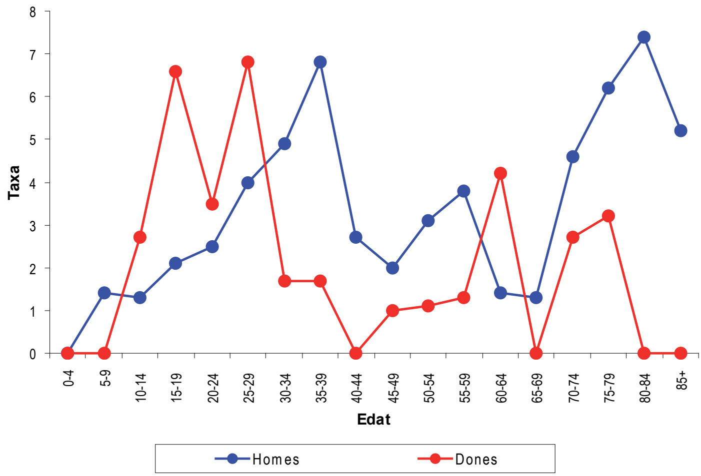


Figura 14: Incidència del limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002. Corbes bimodals de les taxes específiques per edat i sexe.

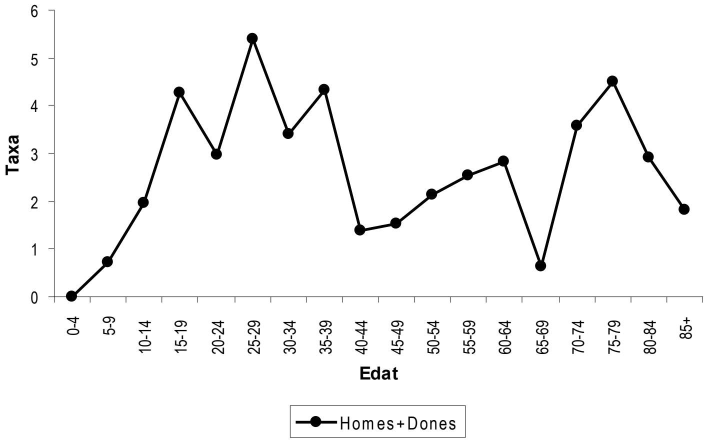


Figura 15: Incidència del limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002. Corba bimodal de les taxes específiques per edat i per a ambdós sexes.

L'edat mitjana al diagnòstic dels pacients afectats pel limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002 va ser de 44 anys per als homes i de 35,5 anys per a les dones, amb un rang de 8 a 86 anys, i de 12 a 78 anys per a homes i dones, respectivament (taula XXIX).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	44,0	35,5	40,4
Rang	8 – 86	12 – 78	8 – 86

Taula XXIX: Incidència del limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002. Mitjana d'edat al diagnòstic i rang d'edats per sexe.

Quant a la distribució de les variants histològiques del limfoma de Hodgkin, set casos (8,4%) corresponguéren a la variant de predomini limfocític, quaranta-sis casos (55,4%) foren esclerosi nodular, set casos (8,4%) cel·lularitat mixta i vint-i-tres casos (27,7%) foren exclusivament diagnosticats de limfoma de Hodgkin sense més especificacions (SAI: *sans autre information*) (taula XXX).

Tipus histològic	*N*	*%*
Limfoma hodgkinià de predomini limfocític	7	8,4%
Limfoma hodgkinià, esclerosi nodular	46	55,4%
Limfoma hodgkinià, cel·lularitat mixta, SAI	7	8,4%
Limfoma hodgkinià, SAI	23	27,7%

Taula XXX: Limfoma de Hodgkin: distribució de les variants histològiques en el període 1998- 2002.

L'estudi de l'evolució de les taxes ajustades d'incidència del limfoma de Hodgkin entre els anys 1982 i 2004 en mostra una estabilització en el sexe masculí, amb un percentatge anual de canvi (PAC) del 0,3% no significatiu (IC95%: -22 – 1,6). En el sexe femení, hi ha un increment progressiu i sostingut de la taxa ajustada d'incidència, amb un percentatge anual de canvi estadísticament significatiu del 3,9%, amb un interval de confiança del 95% de 3,1 – 6,4. Amb tot, la incidència en el sexe femení continua sent inferior al sexe masculí. Si s'estudien conjuntament ambdós sexes, s'observa un augment significatiu de la incidència, amb un PAC de l'1,5% (IC95%: 0,4 – 2,7) (figura 16 i taules XXXI i XXXII).

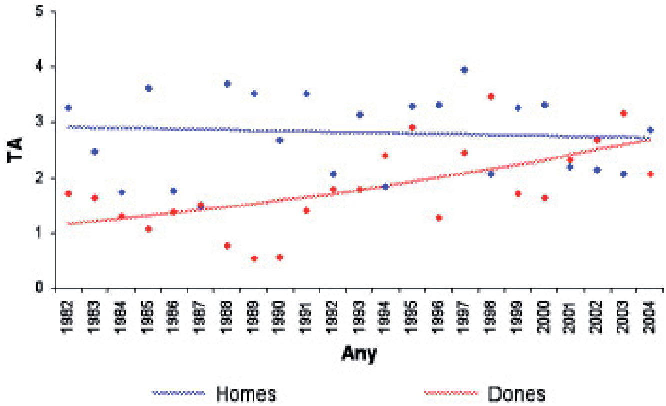


Figura 16: Evolució de les taxes ajustades d'incidència del limfoma de Hodgkin per sexe en el període 1982-2004.

		1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Homes	N	8	7	5	10	6	4	11	11	7	10	6	9	6	11	12	13	9	11	11	8	9	8	10
	TB	3,1	2,7	1,9	3,9	2,3	1,5	4,2	4,1	2,6	3,7	2,2	3,3	2,1	3,9	4,2	4,5	3,1	3,8	3,7	2,6	2,9	2,5	3,0
	TA	3,3	2,5	1,7	3,6	1,8	1,5	3,7	3,5	2,7	3,5	2,1	3,1	1,8	3,3	3,3	4,0	2,1	3,3	3,3	2,2	2,1	2,1	2,9
Dones	N	4	5	4	4	4	4	3	2	3	4	4	4	8	9	5	7	9	4	7	6	9	9	8
	TB	1,5	1,9	1,5	1,5	1,5	1,5	1,1	0,7	1,1	1,4	1,4	1,4	2,8	3,1	1,7	2,4	3,1	1,4	2,3	2,0	2,9	2,8	2,4
	TA	1,7	1,6	1,3	1,1	1,4	1,5	0,8	0,5	0,6	1,4	1,8	1,8	2,4	2,9	1,3	2,4	3,5	1,7	1,6	2,3	2,7	3,2	2,1

Taula XXXI: Evolució de la incidència del limfoma de Hodgkin per gènere en el període 1982-2004 (N: nombre de casos, TB: taxa bruta, TA: taxa ajustada).

	PAC	*IC95%*
Homes	0,3	(-2,2 – 1,6)
Dones	3,9	(3,1 – 6,4)*
Ambdós sexes	1,5	(0,4 – 2,7)*

Taula XXXII: Tendència de la incidència del limfoma de Hodgkin durant el període 1982-2004.

Les projeccions per als anys 2010 i 2015 de les principals variables que estudien la incidència del limfoma de Hodgkin són les següents:

El nombre de casos incidents per als anys 2010 i 2015 és de 12 per a ambdós anys per als homes, i de 12 i 13 per a les dones, respectivament.

La taxa bruta estimada per als anys 2010 i 2015 és de 2,8 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és de 2,9 i 3,0 casos/100.000 habitants/any els anys 2009 i 2015.

La projecció de la taxa ajustada per als anys 2010 i 2015 és de 2,4 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és de 2,9 i 3,1 casos/100.000 habitants/any els anys 2009 i 2015, respectivament.

Si es compten ambdós sexes conjuntament, el nombre de casos incidents estimats per als anys 2010 i 2015 és de 23 i 25 casos/100.000 habitants/any, la taxa bruta és de 2,9 i 3,1 casos/100.000 habitants/any i la taxa ajustada és de 2,7 i 2,8 casos/100.000 habitants/any, respectivament (taula XXXIII i figura 17).

		1998-2002	*2010*	*2015*
Homes	N/any	9,6	12	12
	TB	3,2	2,8	2,8
	TA	2,6	2,4	2,4
Dones	N/any	7,0	12	13
	TB	2,3	2,9	3,0
	TA	2,4	2,9	3,1
Ambdós sexes	N/any	16,6	23	25
	TB	2,8	2,9	3,1
	TA	2,5	2,7	2,8

Taula XXXIII: Incidència del limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002 i projecció per als anys 2010 i 2015.

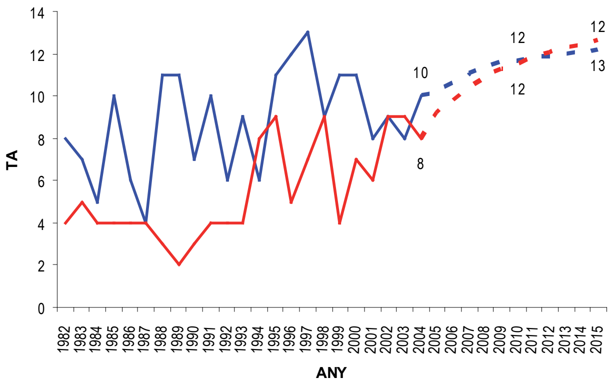


Figura 17: Projecció del nombre de casos incidents del limfoma de Hodgkin per sexe en el període 2004-2015.

4.1.2 Mortalitat

Durant el quinquenni 1998-2002 varen morir 20 pacients afectats pel limfoma de Hodgkin, 15 homes i 5 dones. La mitjana del nombre de casos morts per any va ser de 3 homes i 1 dona.

La taxa bruta de mortalitat va ser d'1,01 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 0,33 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta de mortalitat va ser de 0,68 casos/100.000 habitants/any.

La taxa ajustada de mortalitat va ser de 0,63 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 0,18 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa ajustada de mortalitat va ser de 0,41 casos/100.000 habitants/any.

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de morts/any	3	1	4
Taxa bruta	1,01	0,33	0,68
Taxa ajustada	0,63	0,18	0,41

Taula XXXIV: Mortalitat del limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002.

La mitjana d'edat en el moment de la mort dels pacients amb limfoma de Hodgkin va ser de 62,3 anys per als homes (rang de 33 a 86 anys) i de 60,6 per a les dones (rang de 36 a 78 anys). Si es consideren ambdós sexes conjuntament, la mitjana d'edat va ser de 61,8 anys amb un rang de 33 a 86 anys (taula XXXV).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	62,3	60,6	61,8
Rang	33 – 86	36 – 78	33 – 86

Taula XXXV: Mortalitat del limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002. Mitjana d'edat i rang d'edats per sexe.

L'estudi de l'evolució de la taxa ajustada de mortalitat del limfoma de Hodgkin entre els anys 1988 i 2004 mostra una tendència no significativa a la baixa, tant si es compten ambdós sexes conjuntament com per als homes únicament. En canvi, per a les dones hi ha una disminució significativa de la mortalitat amb un PAC de -15,9, tot i que l'interval de confiança atès el baix nombre de casos és molt ampli (IC95%: -29,0 – -0,4) (taules XXXVI i XXXVII, i figura 18).

		1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Homes	N	3	1	4	3	3	1	2	3	5	5	1	1	2	3	3	5	2	4	3	2	4	3	3
	TB	1,2	0,4	1,6	1,2	1,2	0,4	0,8	1,1	1,9	1,8	0,4	0,4	0,7	1,1	1,1	1,7	0,7	1,4	1,0	0,7	1,3	0,9	0,9
	TA	0,9	0,3	1,3	1,0	0,7	0,3	0,5	1,0	1,3	1,1	0,2	0,3	0,4	0,9	0,6	1,2	0,5	0,9	0,5	0,4	0,9	0,8	0,8
Dones	N	3	2	0	2	2	1	2	6	3	0	0	1	3	1	2	1	1	0	3	0	1	0	0
	TB	1,2	0,8	0,0	0,8	0,8	0,4	0,7	2,2	1,1	0,0	0,0	0,4	1,1	0,3	0,7	0,3	0,3	0,0	1,0	0,0	0,3	0,0	0,0
	TA	1,0	0,3	0,0	0,4	0,7	0,2	0,4	2,1	0,7	0,0	0,0	0,2	0,9	0,1	0,4	0,6	0,3	0,0	0,5	0,0	0,1	0,0	0,0

Taula XXXVI: Evolució de la mortalitat del limfoma de Hodgkin per gènere en el període 1982-2004 (nombre de morts/any, taxa bruta i taxa ajustada).

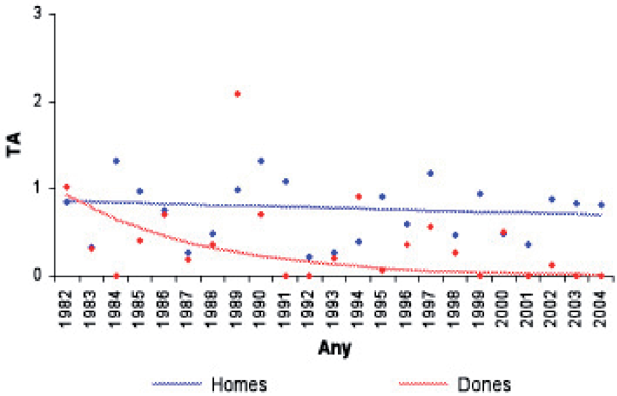


Figura 18: Evolució de les taxes ajustades de mortalitat del limfoma de Hodgkin per sexe en el període 1982-2004.

	PAC	*IC95%*
Homes	-0,9	(-3,9 – 2,2)
Dones	-15,9	(-29,0 – -0,4)*
Ambdós sexes	-2,9	(-6,2 – 0,5)

Taula XXXVII: Tendència de la mortalitat del limfoma de Hodgkin en el període 1982-2004.

4.1.3 Supervivència

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el quinquenni *1985-1989* va ser de 80,6%, 69,4%, 66,7% i 47,2%, respectivament, per als homes; de 76,5%, 58,8%, 47,1% i 41,2% per a les dones, i de 79,2%, 66%, 60,4% i 45,3% per a ambdós sexes. Per al mateix període, *la supervivència relativa* va ser de 81,4%, 71%, 68,9% i 51% per al sexe masculí; de 76,7%, 59,4%, 47,9% i 42,8% per al sexe femení, i de 79,9%, 67,3%, 62,5% i 48,4% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el període *1990-1994* va ser de 93,3%, 82,2%, 77,8% i 62,2%, respectivament, per als homes; de 84%, 84%, 80% i 76% per a les dones, i de 90%, 82,9%, 78,6% i 67,1% per a ambdós sexes. Per al mateix

període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 93,8%, 83,8%, 80% i 65,3% per al sexe masculí; de 84,4%, 84,4%, 81,9% i 81,1% per al sexe femení, i de 90,6%, 84,3%, 78,6% i 67,1% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el període *1995-1999* va ser de 90%, 82%, 78% i 66,9%, respectivament, per als homes, de 93,3%, 93,3%, 83,3% i 79,5% per a les dones, i de 91,3%, 86,3%, 80% i 71,6% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 91,1%, 84,8%, 81,5% i 74,8% per al sexe masculí; de 93,7%, 93,7%, 85,1% i 85,8% per al sexe femení, i de 92,1%, 88,4%, 83,3% i 79% per a ambdós sexes conjuntament.

La supervivència observada a un, tres i cinc anys dels pacients diagnosticats en el període *2000-2004* va ser de 87,8%, 82,9 i 75,1%, respectivament, per als homes; de 94,4%, 91,7% i 86,8% per a les dones, i de 90,9%, 87% i 80,6% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres i cinc anys va ser de 88,4%, 84,2% i 77% per al sexe masculí; de 94,5%, 92,6% i 88,3% per al sexe femení, i de 91,3%, 88,2% i 82,3% per a ambdós sexes (taula XXXVIII, i figures 19, 20 i 21).

	1 any		*3 anys*		*5 anys*		*10 anys*	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Homes								
1985-1989	80,6	81,4	69,4	71	66,7	68,9	47,2	51
1990-1994	93,3	93,8	82,2	83,8	77,8	80	62,2	65,3
1995-1999	90	91,1	82	84,8	78	81,5	66,9	74,8
2000-2004	87,8	88,4	82,9	84,2	75,1	77	-	-
Dones								
1985-1989	76,5	76,7	58,8	59,4	47,1	47,9	41,2	42,8
1990-1994	84	84,4	84	84,4	80	81,9	76	81,1
1995-1999	93,3	93,7	93,3	93,7	83,3	85,1	79,5	85,8
2000-2004	94,4	94,5	91,7	92,6	86,8	88,3	-	-

	1 any		*3 anys*		*5 anys*		*10 anys*	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Ambdós sexes								
1985-1989	79,2	79,9	66	67,3	60,4	62,5	45,3	48,4
1990-1994	90	90,6	82,9	84,3	78,6	80,7	67,1	71
1995-1999	91,3	92,1	86,3	88,4	80	83,3	71,6	79
2000-2004	90,9	91,3	87	88,2	80,6	82,3	-	-

Taula XXXVIII: Evolució de la supervivència del limfoma de Hodgkin per gèneres i quinquennis en el període 1985-2004.

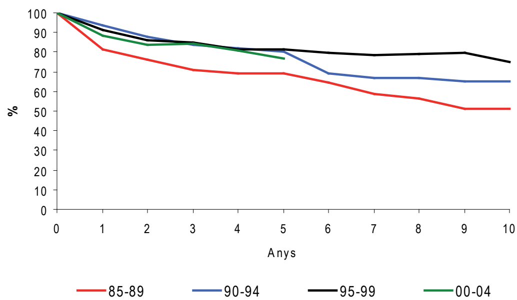


Figura 19: Corbes de supervivència relativa del limfoma de Hodgkin per períodes del. 1985-2004, en homes.

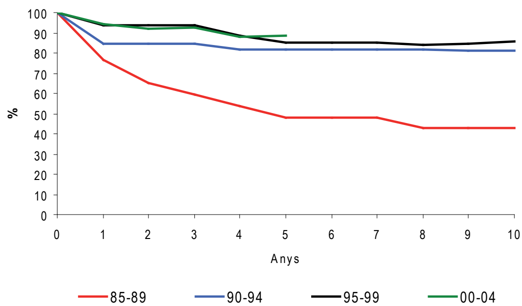


Figura 20: Corbes de supervivència relativa del limfoma de Hodgkin per períodes del1985-2004, en dones.

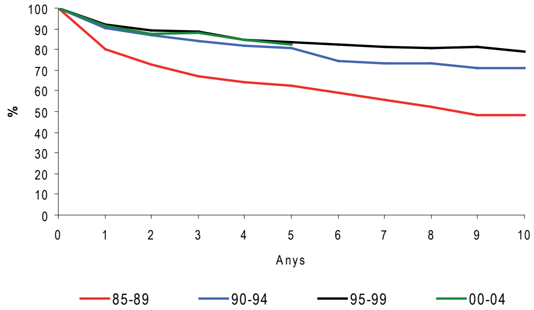


Figura 21: Corbes de supervivència relativa del limfoma de Hodgkin per períodes del 1985-2004, per a ambdós sexes.

Si es té en compte l'edat, agafant com a punt de tall els 40 anys, la supervivència observada a cinc anys per al període 1995-1999, per als individus de menys de 40 anys és del 93,6% (96,2% en homes i 90,5% en dones), mentre que per als individus de 40 o més anys és del 67,5% (63% en homes i 76,9% en dones). La supervivència relativa a cinc anys, per al mateix període, per als individus de menys de 40 anys és del 94% (96,5% en homes i 90,6% en dones), mentre que per als individus de 40 o més anys és del 72,9% (68,8% en homes i 80,4% en dones). El període 1995-1999 és el darrer període en què tots els pacients han estat seguits un mínim de cinc anys i és per això que s'ha escollit aquest per a l'estudi del punt de tall de l'edat i no el de 2000-2004 (taula XXXIX).

	< 40 anys		*≥ 40 anys*	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Homes	96,2	96,5	63,0	68,8
Dones	90,5	90,6	76,9	80,4
Ambdós sexes	93,6	94,0	67,5	72,9

Taula XXXIX: Supervivència observada i relativa a cinc anys del limfoma de Hodgkin per edats menors i majors de 40 anys en el període 1995-1999.

4.1.4 Prevalença

La taxa de prevalença a 31 de desembre de l'any 2004 és de 37,4 casos per 100.000 homes i de 31,4 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença és de 34,4 casos per 100.000 habitants (taula XL).

El nombre de casos prevalents a 31 de desembre de l'any 2004 és de 128 casos per als homes, de 105 casos per a les dones i de 233 casos per a ambdós sexes conjuntament (taula XL).

	Taxa	*Nombre de casos*
Homes	37,4	128
Dones	31,4	105
Ambdós sexes	34,4	233

Taula XL: Taxa de prevalença i nombre de casos prevalents del limfoma de Hodgkin l'any 2004.

La projecció de la taxa de prevalença a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015 és de 36,7 i 35,8 casos per 100.000 homes, respectivament, i de 33,8 i 34,5 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença per a les esmentades dates és de 35,3 i 35,1 casos per 100.000 habitants (taula XLI).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	37,4	36,7	35,8
Dones	31,4	33,8	34,5
Ambdós sexes	34,4	35,3	35,1

Taula XLI: Taxa prevalença del limfoma de Hodgkin l'any 2004 i projecció per als anys 2010 i 2015.

La projecció del nombre de casos prevalents a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015 és de 151 i 157 casos, respectivament, per als homes, i de 134 i 148 casos per a les dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, el nombre de casos prevalents per a les esmentades dates és 285 i 304, respectivament, (taula XLII).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	128	151	157
Dones	105	134	148
Ambdós sexes	233	285	304

Taula XLII: Projecció del nombre de casos prevalents per 100.000 habitants del limfoma de Hodgkin, els anys 2010 i 2015.

4.1.5 Índexs de qualitat

La proporció de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció (%DCO: *Death Certificate Only*) va ser del 0% per als períodes 1988-1992, 1993-1997 i 1998-2002. El percentatge de casos amb verificació histològica (%VH) va ser del 100% per als tres períodes. El quocient mortalitat/incidència (%M/I) va ser del 44,3% per al període 1988-1992, del 26,2% per al període 1993-1997 i del 24,1% per al període 1998-2002. El percentatge de casos sense edat coneguda va ser del 0% per a tots tres períodes (taula XLIII).

	%DCO	*%VH*	*%M/I*	*% SEC*
1988-1992	0	100	44,3	0
1993-1997	0	100	26,2	0
1998-2002	0	100	24,1	0

Taula XLIII: Índexs de qualitat del limfoma de Hodgkin per períodes. %DCO: percentatge de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció. %VH: percentatge de casos amb verificació histològica. %SEC: percentatge de casos sense edat coneguda.

4.1.6 Discussió

El limfoma de Hodgkin, a la demarcació de Tarragona, presenta una incidència intermèdia si es compara amb els registres de l'Estat espanyol i del món en general, amb una taxa ajustada de 2,6 casos/100.000 habitants/any en els homes i de 2,4 casos/100.000 habitants/any en les dones (figures 22 i 23) (Curado M, 2007).

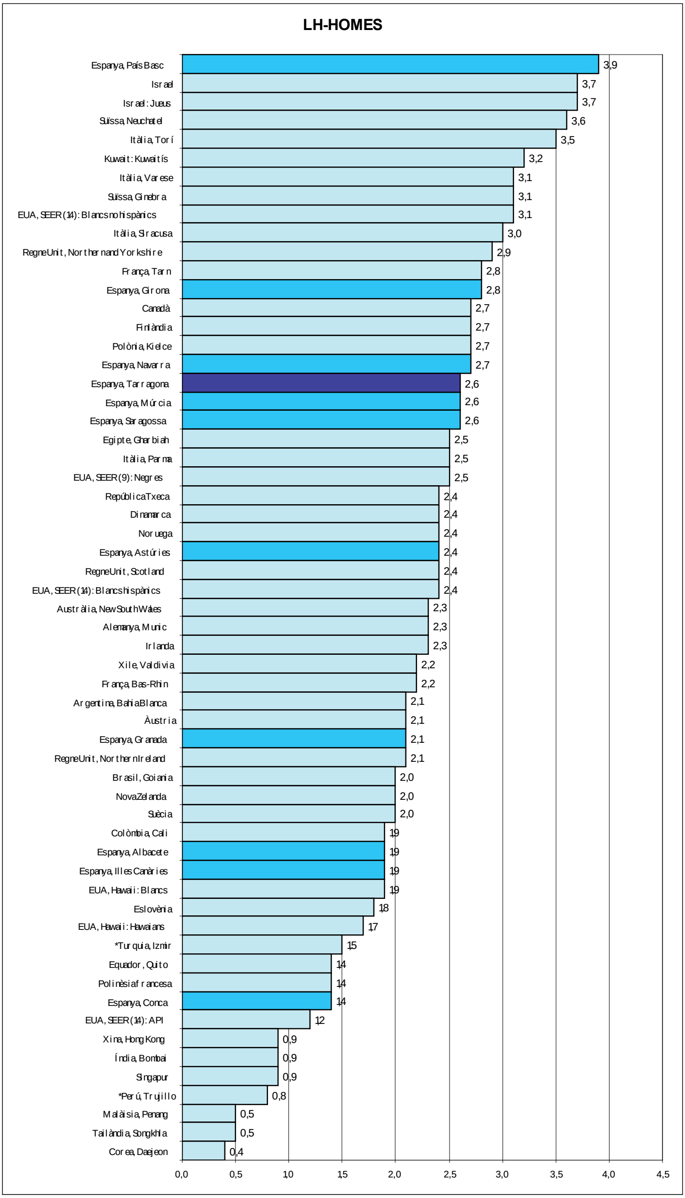


Figura 22: Comparació de la incidència del limfoma de Hodgkin en homes. CIFC-IX.

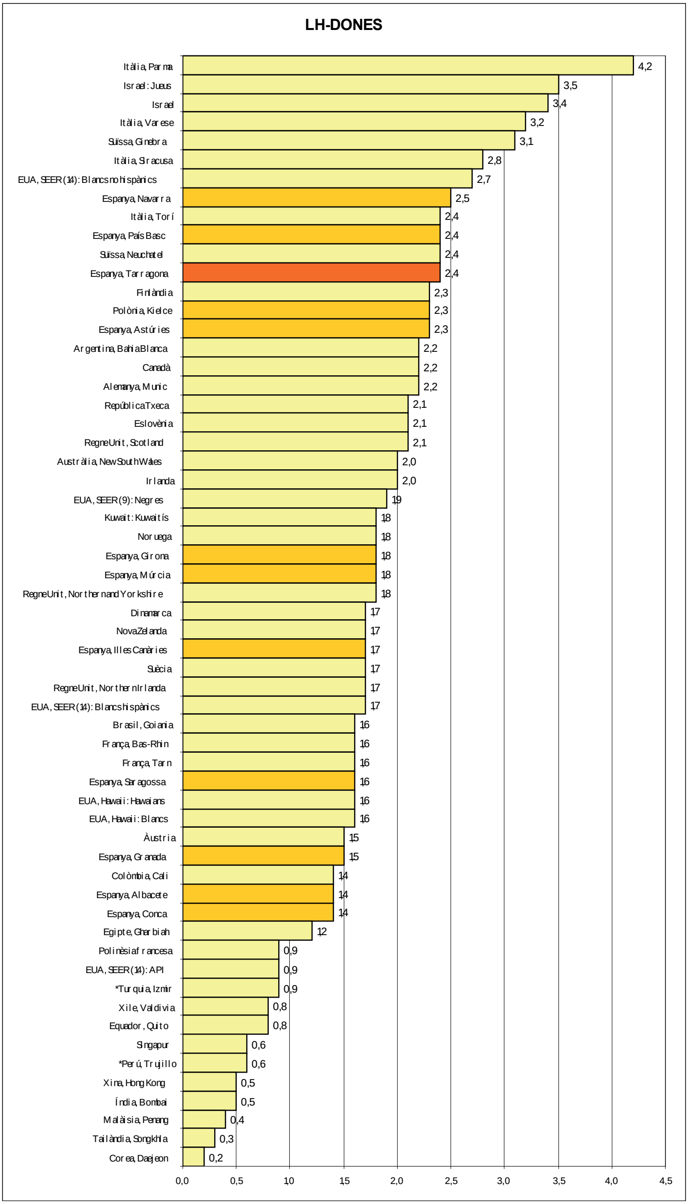


Figura 23: Comparació de la incidència del limfoma de Hodgkin en dones. CIFC-IX.

A les comarques de Tarragona, la probabilitat que un home desenvolupi un LH abans dels 74 anys d'edat és del 0,21%, del 0,17% si és una dona i del 0,19% per a ambdós sexes conjuntament. Aquestes dades no difereixen essencialment de les dades americanes del SEER, on aquesta probabilitat és del 0,22% tant per a homes com per a dones (SEER, 2009*a*), i respecte als països europeus la taxa acumulada als 74 anys ocupa una posició intermèdia, tal com és d'esperar per les dades d'incidència (Curado MP, 2007).

La raó de sexe dels LH per al període 1998-2002 ha estat d'1,4 a favor dels homes, que és una xifra concordant amb la majoria de països industrialitzats. Les dades de tretze països europeus, a partir de la base de dades EUROCIM, mostren una raó de sexe que oscil·la entre 1,2 i 1,5 en el mateix sentit (Adamson P, 2007).

Segons les nostres dades, la mitjana d'edat al diagnòstic de l'LH va ser de 44 anys per als homes, de 35,5 anys per a les dones i de 40,4 anys per a ambdós sexes. Per al conjunt de registres del SEER, la mitjana d'edat al diagnòstic per al període 2001-2005 va ser de 38 anys per a ambdós sexes (SEER, 2009*a*).

GRUP D'EDAT	*RCT (1998-2002)*	*SEER (2001-2005)*
De 0-19 anys	14,4%	12%
De 20-34 anys	34,9%	31,9%
De 35-44 anys	15,6%	17,9%
De 45-54 anys	8,4%	12,3%
De 55-64 anys	9,6%	8,8%
De 65-74 anys	7,2%	8,3%
De 75-84 anys	8,4%	6,8%
≥ 85 anys	1,2%	2%

Taula XLIV: Comparativa de la distribució de la incidència per grups d'edat entre l'RHT (1998-2002) i el SEER (2000-2005) per al limfoma de Hodgkin.

De totes maneres, més important que l'edat mitjana al diagnòstic, en aquest tumor en particular ho és l'estudi de la distribució de les taxes específiques per edat. En aquest sentit, la població de les comarques de

Tarragona afectada per l'LH presenta una distribució en el rang dels països desenvolupats. La corba bimodal es presenta amb poca incidència a la infància (sols un 5% dels casos tenen menys de 15 anys) i es desplaça el primer pic cap als adults joves: 35% dels casos es donen entre els 20 i 34 anys, sobretot entre les dones (el 45% dels casos en dones es presenten entre 20 i 34 anys). Les característiques demogràfiques d'aquest primer pic d'incidència són les típiques de l'LH en els països industrialitzats. Si es compara la distribució per edats amb les dades del SEER, es pot comprovar que són gairebé superposables (taula XLIV) (SEER, 2009*a*).

L'estudi de les variants histològiques de l'LH mostra una preeminència de l'esclerosi nodular, amb un 55,4%, la qual cosa mostra un patró occidentalitzat, tal com era d'esperar per la distribució de les taxes específiques per edat i sexe.

Quant a l'evolució temporal de la incidència, els resultats obtinguts difereixen lleugerament de la mitjana europea i nord-americana. En el nostre cas, durant el període comprès entre els anys 1982 i 2004, hi ha una estabilització en els homes (PAC = 0,3; IC95%: -2,2 – 1,6), i una tendència significativa en ascens per a les dones (PAC = 3,9; IC95%: 3,1 – 6,4) i per a ambdós sexes conjuntament (PAC = 1,5; IC95%: 0,4 – 2,7). En els estudis europeus, tot i que la tendència global és a la baixa, hi ha una gran variabilitat en les dates per als diferents països: la meitat dels estats tenen una tendència temporal de la incidència negativa. Entre els que tenen la tendència més positiva, n'hi ha com Eslovènia que ho és únicament per al sexe femení, i d'altres com Espanya i Finlàndia que ho és per a ambdós sexes; de totes maneres, en cap d'aquests tres països el PAC és significatiu (Adamson P, 2007). Els resultats del SEER per a totes les races del període 1975-2005 mostren una tendència negativa per a ambdós sexes conjuntament, amb un PAC significatiu de -0,2, però mentre que en homes hi ha una tendència estadísticament significativa a la baixa (PAC = -0,6), per a les dones la tendència és significativament a l'alça (PAC = 0,4) (SEER, 2009*a*). De totes maneres, aquest sentit de les tendències es veu solament en blancs, ja que a la població negra hi ha hagut un augment de la incidència, especialment, en dones (PAC: 0,0 en homes, 2,5 en dones i 1,0 per a ambdós sexes) (SEER, 2009*a*).

Els nostres resultats, doncs, estan dins del rang de variabilitat que es pot observar entre els registres europeus i americans, i propers a la

mitjana dels registres de l'Estat espanyol. A les figures 7.1 i 8.1 es poden comparar les taxes d'incidència d'LH per a homes i dones per a una selecció de 13 registres mundials en les dues darreres publicacions del *Cancer Incidence in Five Continents* (CIFC-VIII i CIFC-IX).

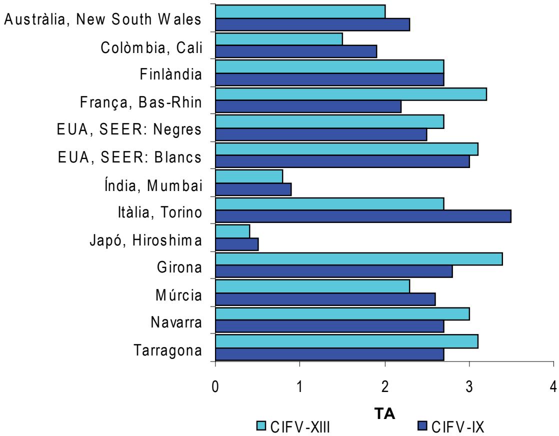


Figura 24: Incidència del limfoma de Hodgkin. Comparació CIFC-VIII vs. CIFC-IX en homes.

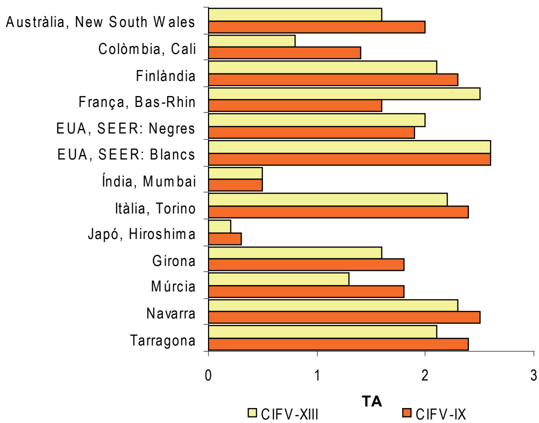


Figura 25: Incidència del limfoma de Hodgkin. Comparació CIFC-VIII vs. CIFC-IX en dones. Nota: La taxa ajustada d'incidència que figura al CIFC-IX per a Tarragona és de 2,2. En haver-se actualitzat l'RCT fins al 2002, la dada actual és de 2,4.

Tenint en compte la variabilitat de les dades d'incidència i de la seva tendència temporal entre els diversos registres, fins i tot dels més propers geogràficament, i el baix nombre de casos d'LH de l'RCT, els resultats de les projeccions de la incidència a mitjà i llarg termini han de prendre's amb cautela.

Tot i no ser l'objectiu principal d'aquesta tesi, quan s'estudien les taxes de mortalitat dels pacients amb LH a les comarques de Tarragona es pot comprovar que són molt similars a les dels països de l'oest d'Europa, així com també ho és la seva tendència temporal. Segons les nostres dades, la taxa ajustada de mortalitat és de 0,63 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 0,18 casos/100.000 habitants/any en les dones per al període 1998-2002. Per al grup dels 15 estats de l'antiga Unió Europea, la TA de mortalitat per al període 2000-2004 és de 0,42 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 0,26 casos/100.000 habitants/any en les dones, mentre que per als estats de l'Europa de l'Est la TA de mortalitat és de 0,76 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 0,48 casos/100.000 habitants/any en les dones (Bosetti C, 2009). La tendència de la mortalitat, encara que no de manera estadísticament significativa ha estat a la baixa, igualment com ha succeït a la resta de la UE. De totes maneres, atès el baix nombre de casos que moren d'LH a les nostres comarques cada any (3 homes i 1 dona en el període 1998-2002), el pes d'una sola defunció pot fer variar ostensiblement els resultats.

Les dades de supervivència dels pacients amb LH de les comarques de Tarragona estan dins el rang esperat en una comunitat que disposa de la dotació necessària per als procediments diagnòstics i terapèutics que aquesta malaltia requereix. La supervivència relativa és una forma d'estimar la probabilitat de supervivència per un càncer, després d'ajustar per les altres causes de mort d'una determinada comunitat. En aquest sentit, és el paràmetre que ens permet fer comparacions amb els resultats d'altres regions geogràfiques, a diferència de la supervivència observada, en la qual s'hi troben incloses totes les altres causes de mort. Per als pacients diagnosticats en el període 1995-1999 la supervivència relativa a un, tres i cinc anys va ser de 91,1%, 84,8% i *81,5%* per al sexe masculí, i de 93,7%, 93,7% i *85,1%* per al sexe femení. Per a ambdós sexes conjuntament, la supervivència relativa a un, tres i cinc anys va ser de 92,1%, 88,4% i *83,3%*. La comparació de les xifres de supervivència

relativa a cinc anys ajustada per edat[1] per a aquest període amb diferents països europeus (EUROCARE 4) i amb les dades del SEER americà es pot veure a la figura 26, on Tarragona es troba a la banda alta de la taula. De tota manera, quan el nombre de casos és baix, els petits canvis en la mortalitat poden comportar percentatges importants de canvi en els resultats de supervivència.

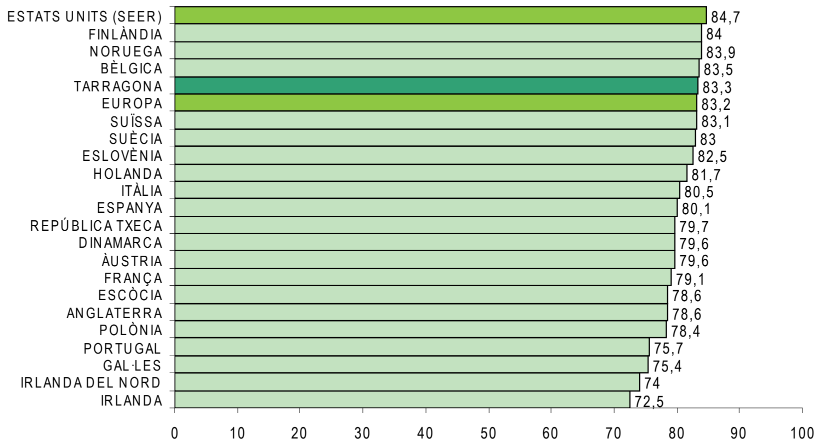


Figura 26: Supervivència relativa a cinc anys ajustada per edat del limfoma de Hodgkin en el període 1995-1999. Registres europeus, Tarragona, Espanya, Europa i SEER.

Nota: Les xifres per al total d'Europa, els Estats Units d'Amèrica (SEER) i Tarragona no estan ajustades per edat. Les dades de cada país europeu estan ajustades per edat a partir de la base de dades de l'EUROCARE i poden haver-hi petites diferències amb les anteriors.

Les dades de supevivència dels Estats Units d'Amèrica per a la majoria de tumors són habitualment superiors a la mitjana europea. Aquest fenomen pot sorprendre actualment, ja que la majoria d'estats europeus tracten els pacients de càncer segons els estàndards internacionals. En el cas concret de l'LH, Allemani i col·laboradors varen comparar les dades de supervivència del projecte EUROCARE 3 corresponents al període 1990-1994 amb les dades del SEER per al mateix període (Allemani C,

1. Ajustat a la piràmide d'edat dels casos a partir de la base de dades de l'EUROCARE.

2006). La hipòtesi fou que les diferències de supervivència entre la mitjana europea i la dels registres que integren el SEER podien ser degudes a la proporció de les distintes varietats histològiques de l'LH entre els dos grups. En aquest estudi, l'esclerosi nodular representava el 61,7% dels casos del SEER i el 45,9% dels casos europeus. L'anàlisi multivariant, prenent com a referència el SEER (RR = 1), va mostrar que una vegada ajustat per histologia, solament els països de l'Europa de l'Est (Polònia, República Txeca, Estònia, Eslovàquia i Eslovènia) tenien un excés de risc de mort comparat amb les dades americanes (RR = 1,32; IC95%: 1,15 - 1,52), mentre que per als països de l'oest (França, Alemanya, Holanda, Espanya, Suïssa, Islàndia i Malta) i per al Regne Unit les dades de supervivència eren comparables amb el SEER (RR = 0,89; IC95%: 0,79 - 1,00 per a l'Europa de l'oest, i RR = 1,06; IC95%: 0,95 - 1,18 per al Regne Unit). Tot i que el tipus histològic no és un factor pronòstic independent en l'LH, sabem que l'esclerosi nodular s'associa a altres variables que sí que li confereixen un pronòstic més favorable, com l'estadi precoç, l'edat menor de 40 anys i el sexe femení (Hasenclever D, 1998).

Un altre biaix atribuïble a les dades del SEER és que està integrat per registres de cinc estats i quatre àrees metropolitanes, corresponents a zones dels Estats Units d'Amèrica, on el nivell socioeconòmic i la qualitat de l'assistència estan per damunt de la mitjana del país. Més recentment, el National Program of Cancer Registries (NPCR) confecciona les dades de supervivència de càncer d'onze estats més dels EUA, una població tres vegades més gran que la coberta pel SEER, que a més permet comparar de manera més àmplia i representativa la supervivència entre blancs i negres. Conjuntament el SEER i el NPCR cobreixen el 42% de la població dels EUA. L'estudi comparatiu per als tumors més freqüents (mama, pròstata i colorectal) demostra una supervivència relativa del 2-4% inferior en els estats coberts per l'NPCR que en les àrees cobertes pel SEER (Coleman MP, 2008).

Si es comparen les corbes corresponents a la supervivència relativa de l'LH a les comarques de Tarragona per als pacients diagnosticats en els períodes 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 i 2000-2004, es pot observar que hi ha hagut un increment progressiu en aquesta al llarg dels anys. Per al període 1985-1989 els resultats a cinc anys van ser inferiors als del conjunt d'Europa, segons les dades de l'estudi EUROCARE 2, però per

als dos períodes següents corresponents a l'EUROCARE 3 i l'EUROCARE 4, les xifres de supervivència s'equiparen a les d'Europa (taula XLV).

		RCT (% superv. 5a)	*EUROCARE (% superv. 5a)*
1985-1989	Homes	68,9	72
	Dones	47,9	74
	Ambdós sexes	*62,5*	*73*
1990-1994	Homes	78,5	78
	Dones	81,5	82
	Ambdós sexes	*80,7*	*80*
1995-1999	Homes	81,5	82,5
	Dones	85,1	84,0
	Ambdós sexes	*83,3*	*83,2*
2000-2004	Homes	77,0	-
	Dones	88,3	-
	Ambdós sexes	*82,3*	-

Taula XLV: Supervivència relativa a cinc anys del limfoma de Hodgkin per als períodes 1985-1989, 1990-1994 i 1995-1999 a Tarragona i a Europa (EUROCARE 2, 3 i 4), i període 2000-2004 a Tarragona.

L'estudi de la prevalença d'un tumor en una determinada població té interès des del punt de vista de planificació de recursos sanitaris, i això és tant important com elevada és la seva incidència. La història natural del tumor és una de les variables a tenir en compte: els recursos a destinar a la cura d'una neoplàsia que tingui una letalitat elevada sense períodes de malaltia cronificable importants (per exemple, càncer de pàncrees, càncer d'esòfag, càncer de l'SNC) poden ser menys quantiosos que els que es necessitin per a una malaltia menys letal i amb possibilitat de cronificació en les fases avançades (per exemple, càncer colorectal, càncer de mama). A l'altre extrem, es poden trobar els tumors altament curables, que consumeixen recursos sanitaris durant el procés de tracta-

ment inicial i que després únicament necessiten controls clínics de manera espaiada, però durant tota la vida del pacient; aquest és el cas del limfoma de Hodgkin i del càncer de testicle, principalment.

El nombre de casos prevalents d'LH a les comarques de Tarragona a 31 de desembre de l'any 2004 és de 128 casos per als homes, de 105 casos per a les dones i de 233 casos per a ambdós sexes conjuntament. En nombres absoluts, i donats els recursos de les regions sanitàries de Tarragona i Terres de l'Ebre, el maneig i el control dels pacients afectats per l'LH no representa cap problema des del punt de vista de la planificació de salut. Segons les nostres dades sobre la tendència temporal de la incidència i de la mortalitat, es preveu que el nombre de pacients vius amb diagnòstic d'LH s'incrementi de manera moderada en un futur. Les projeccions calculades indiquen que el nombre de casos prevalents és de 285 casos l'any 2010 i serà de 304 casos l'any 2015.

Les comparacions internacionals de les xifres de prevalença han d'efectuar-se segons les taxes de prevalença (nombre de casos per 100.000 habitants en una data determinada). Segons les dades del SEER de l'1 de gener de 2005, la seva taxa de prevalença és del 0,0279 % (27,9 casos/100.000 habitants) (SEER, 2009*a*), mentre que la corresponent a les nostres dades a 31 de desembre de 2004 és de 35,5 casos/100.000 habitants.

Els diferents índexs de qualitat de les dades per a l'LH poden considerar-se com les esperables pel tipus de tumor que ens ocupa, amb baixos percentatges de DCO (0%) i elevada proporció de verificació histològica (100%), i que són comparables als de la mitjana de països del món occidental. En un estudi conjunt dels pacients amb LH del període 1990-1994 dels registres integrants del programa SEER americà i dels registres representats en l'EUROCARE 3, el percentatge de DCO de la mitjana dels països europeus va ser de l'1,6%, i del 0,3% per al SEER. De totes maneres, hi havia diferències importants entre els diferents països europeus, amb xifres de DCO per damunt del 5% a l'Europa de l'Est, en comparació amb el 0% de la majoria de registres italians i francesos. En el mateix estudi, es donen dades del percentatge de verificació histològica, on la mitjana del SEER és del 99,2%, la mitjana europea és del 97,1% (Allemani C, 2006).

El quocient mortalitat/incidència (%M/I) per a l'LH a l'RCT va ser del 43,5% per al període 1988-1992, del 26,2% per al període 1993-1997 i del 24,4% per al període 1998-2002. Aquestes dades estan d'acord amb un tumor en què la mortalitat té una tendència a la baixa (tot i que no estadísticament significativa, atès el petit nombre de casos), amb una TA d'incidència amb una mínima tendència a l'alça.

La darrera publicació del *Cancer Incidence in Five Continents*, corresponent al període 1998-2002 (Curado M, 2007), mostra els índexs de qualitat de les dades de manera conjunta per als LH, LNH i MM. En aquest sentit, les dades del Registre de Càncer de Tarragona mostren un 94,6% de VH, 3,9% de DCO i 36% de M/I per als homes, i un 94,9% de VH, 4,0% de DCO i 43,2 de %M/I per a les dones. Globalment són unes bones xifres quant a índexs de qualitat de les dades del registre, però en estar preses de manera conjunta per a tots els limfomes i el mieloma no permet fer comparacions internacionals tumor per tumor.

4.2 Limfoma no hodkinià

4.2.1 Incidència i projecció, 2010-2015

En el quinquenni 1998-2002 es varen diagnosticar 517 casos d'LNH, amb una mitjana de 103,4 nous casos/any, dels quals 57,2 casos/any foren en homes i 46,2 casos/any en dones (taula XLVI).

La taxa bruta d'incidència va ser de 19,2 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 15,4 casos/100.000 habitants/any per a les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta d'incidència va ser de 17,3 casos/100.000 habitants/any. La raó de sexes va ser d'1,2 a favor dels homes (taula XLVI).

La taxa ajustada d'incidència va ser de 12,6 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 8,4 casos/100.000 habitants/any per a les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa ajustada d'incidència va ser de 10,5 casos/100.000 habitants/any (taula XLVI).

La taxa acumulada als 74 anys, és a dir, la probabilitat que té una persona de desenvolupar un LNH des que neix fins als 74 anys d'edat, és de l'1,34% en els homes i del 0,90% en les dones. Considerats ambdós sexes de manera conjunta, la taxa acumulada als 74 anys és de l'1,10% (taula XLVI).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de casos/any	57,2	46,2	103,4
Taxa bruta	19,2	15,4	17,3
Taxa ajustada	12,6	8,4	10,5
Taxa acumulada 74 anys	1,34	0,90	1,10
Raó de sexes			1,2

Taula XLVI: Incidència del limfoma no hodgkinià en el període 1998-2002.

La distribució de la incidència segons els diferents grups d'edat (taxes específiques per edat) és la que es descriu a la taula XLVII i es pot observar, de manera gràfica, el seu increment a mesura que avança l'edat a les figures 27 i 28.

Grups d'edat	*TEE*			*%*		
	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*	*Homes*	*Dones*	*Ambdós sexes*
De 0 a 4 anys	4,2	1,5	2,9	1,1%	0,4%	0,8%
De 5 a 9 anys	0	0	0,0	0,0%	0,0%	0,0%
De 10 a 14 anys	3,8	1,3	2,6	1,1%	0,4%	0,8%
De 15 a 19 anys	2,1	1,1	1,6	0,7%	0,4%	0,6%
De 20 a 24 anys	5	3,5	4,2	2,1%	1,7%	1,9%
De 25 a 29 anys	7,2	0,9	4,1	3,2%	0,4%	1,9%
De 30 a 34 anys	4,9	4,4	4,7	2,1%	2,2%	2,1%
De 35 a 39 anys	13,7	12,2	13,0	5,6%	6,1%	5,8%
De 40 a 44 anys	11	4,7	7,9	4,2%	2,2%	3,3%
De 45 a 49 anys	18,1	14,5	16,3	6,3%	6,1%	6,2%
De 50 a 54 anys	23,1	17,5	20,3	7,7%	7,0%	7,4%
De 55 a 59 anys	17,5	10,2	13,9	4,9%	3,5%	4,3%
De 60 a 64 anys	38,5	29,3	33,8	9,5%	9,2%	9,3%

Grups d'edat	*TEE*			*%*		
	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*	*Homes*	*Dones*	*Ambdós sexes*
De 65 a 69 anys	55	35,7	44,9	14,4%	12,7%	13,6%
De 70 a 74 anys	63,2	42,8	52,3	14,4%	14,0%	14,2%
De 75 a 79 anys	71,9	56,3	63,2	12,3%	15,3%	13,6%
De 80 a 84 anys	70,1	62,1	65,3	6,7%	11,4%	8,8%
De 85 a 99 anys	57,2	44,4	48,9	3,9%	7,0%	5,3%

Taula XLVII: Incidència del limfoma no hodgkinià en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i gènere.

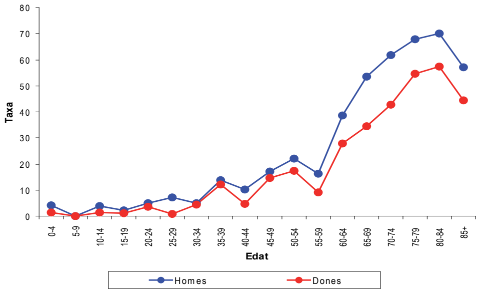


Figura 27: Incidència del limfoma no hodgkinià en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i gènere.

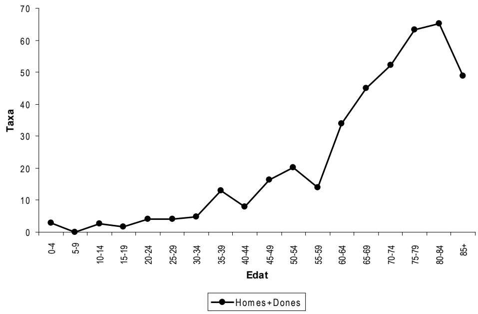


Figura 28: Incidència del limfoma no hodgkinià en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i per a ambdós sexes.

L'edat mitjana al diagnòstic dels pacients afectats per l'LNH en el període 1998-2002 va ser de 60,1 anys per als homes i de 64,4 anys per a les dones, amb un rang de 0 a 93 anys i d'1 a 96 anys per a homes i dones, respectivament (taula XLVIII).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	60,1	64,4	62,0
Rang	0–93	1–96	0–96

Taula XLVIII: Incidència del limfoma no hodgkinià en el període 1998-2002. Mitjana d'edat i rang d'edats per gènere.

La distribució de les diferents variants histològiques de tots els casos d'LNH del període 1998-2002, tal com han estat classificades a l'RCT està representada a la taula XLIX.

Posteriorment, els diferents subtipus d'LNH s'han agrupat basant-se en entitats relacionades per permetre fer comparacions internacionals per histologies (vegeu l'apartat de la «Discussió»). Per això, s'han seguit els criteris següents: dins de *limfoma difús de cèl·lules grans* s'hi ha inclòs el limfoma maligne de cèl·lules grans, el limfoma mediastínic de cèl·lules grans SAI i el limfoma maligne de cèl·lules grans difús immunoblàstic. S'han agrupat com a *limfomes T* els següents: el limfoma de cèl·lules T madures SAI (Lennert), el limfoma angioimmunoblàstic de cèl·lules T, la paniculitis subcutània —semblant al limfoma de cèl·lules T—, la micosi fungoide, la malaltia de Sézary, el limfoma anaplàstic de cèl·lules grans CD3+ i el limfoma intestinal de cèl·lules T. Dins del títol *limfoma fol·licular* s'hi agrupen: limfoma fol·licular SAI, limfoma fol·licular grau I, limfoma fol·licular grau II i limfoma fol·licular grau III. Hem agrupat també com a *limfoma de la zona marginal de cèl·lules B/MALT* les entitats següents: limfoma esplènic de la zona marginal de cèl ·lules B i el limfoma de la zona marginal de cèl ·lules B. El *limfoma maligne SAI i el limfoma maligne no hodgkinià SAI* s'han comptat de manera conjunta. Dins *d'altres neoplàsies malignes o neoplàsies sense especificar dels teixits limfoides, hematopoètics o teixits relacionats* s'hi inclou: la reticulosi maligna, la mastocitosi maligna, la histiocitosi de cèl ·lules de Langerhans i el sarcoma histiocític. El limfoma maligne de limfòcits B petits SAI, el limfoma de cèl·lules del mantell, el limfoma maligne limfoplasmocític, el limfoma de Burkitt

SAI, el limfoma limfoblàstic i la leucèmia de cèl·lules piloses es mostren per separat, ja que són entitats difícilment agrupables entre si o dins de qualsevol dels altres grups anteriors. D'aquesta manera, el limfoma B difús de cèl·lules grans representa el 29,5% de tots els LNH, seguit dels limfomes T (13,5%), el limfoma fol·licular (12,9%), els limfomes de la zona marginal/MALT (12,4%) i el limfoma maligne de limfòcits B petits (5%). Cadascuna de la resta d'entitats no arriba al 5% del total dels LNH. Així mateix, resta un grup que abasta els limfomes malignes SAI i limfomes no hodgkinians SAI amb el 15,9% (taula L).

Tipus histològic	*N*	*%*
Limfoma maligne, SAI	36	7,0%
Limfoma maligne, no hodgkinià, SAI	46	8,9%
Limfoma maligne, limfòcits B petits, SAI	26	5,0%
Limfoma maligne, limfoplasmocític	17	3,3%
Limfoma de cèl ·lules del mantell	22	4,3%
Limfoma mediastínic de cèl·lules grans, SAI	1	0,2%
Limfoma maligne, de cèl ·lules grans	144	27,9%
Limfoma maligne, de cèl ·lules grans, difús, immunoblàstic, SAI	7	1,4%
Limfoma de Burkitt, SAI	4	0,8%
Limfoma esplènic de la zona marginal de cèl ·lules B	4	0,8%
Limfoma de la zona marginal de cèl ·lules B	60	11,6%
Limfoma fol ·licular, SAI	35	6,8%
Limfoma fol ·licular, grau I	11	2,1%
Limfoma fol ·licular, grau II	13	2,5%
Limfoma fol ·licular, grau III	8	1,5%
Micosi fungoide	25	4,9%
Malaltia de Sézary	1	0,2%
Limfoma de cèl ·lules T madures, SAI (Lennert)	22	4,3%
Limfoma angioimmunoblàstic de cèl ·lules T	5	1,0%
Paniculitis subcutània semblant al limfoma de cèl ·lules T	1	0,2%

Tipus histològic	*N*	*%*
Limfoma anaplàsic de cèl·lules grans CD3+	14	2,7%
Limfoma intestinal de cèl·lules T	1	0,2%
Limfoma maligne limfoblàstic	2	0,4%
Reticulosi maligna	3	0,6%
Mastocitosi maligna	3	0,6%
Histiocitosi maligna	3	0,6%
Histiocitosi de cèl·lules de Langerhans	1	0,2%
Sarcoma histiocític	1	0,2%
Leucèmia de cèl·lules piloses (Hairy cell)	1	0,2%

Taula XLIX: Distribució de les variants histològiques del limfoma no hodgkinià en el període 1998-2002, partint de la classificació de l'OMS.

Tipus histològic	*N*	*%*
Limfoma difús de cèl·lules grans	152	29,5%
Limfomes T	69	13,5%
Limfoma fol·licular	67	12,9%
Limfoma de la zona marginal de cèl·lules B/MALT	64	12,4%
Limfoma maligne, limfòcits B petits, SAI	26	5,0%
Limfoma de cèl·lules del mantell	22	4,3%
Limfoma maligne, limfoplasmocític	17	3,3%
Limfoma de Burkitt, SAI	4	0,8%
Limfoma maligne limfoblàstic	2	0,4%
Leucèmia de cèl·lules piloses (Hairy cell)	1	0,2%
Altres neoplàsies malignes o neoplàsies sense especificar dels teixits limfoides, hematopoètics o teixits relacionats.	11	2,2%
Limfoma maligne, SAI/Limfoma maligne, no hodgkinià, SAI	82	15,9%
TOTAL	517	100%

Taula L: Distribució de les diferents variants del limfoma no hodgkinià, agrupades per entitats relacionades, en el període 1998-2002.

Des del punt de vista clínic, partint de la història natural de la malaltia i de l'abordatge terapèutic que se'n deriva, els LNH es poden classificar com a limfomes indolents, limfomes agressius i limfomes altament agressius. A la taula LI es mostra la distribució de les variants histològiques dels 517 casos d'LNH del període 1998-2002 dins d'aquests tres grups.

Quant a la distribució dels LNH en les diferents localitzacions anatòmiques (nodals o extranodals), la més freqüent és el gangli limfàtic (LNH ganglionar o nodal) per a tots els períodes quinquennals estudiats. En el conjunt dels cinc quinquennis del període 1980-2002, entre les presentacions extraganglionars, la localització més freqüent és la gastrointestinal amb un 10,2% (estómac 8,0%, budell prim 1,7%, còlon 0,3% i recte 0,2%), seguida de la pell (7,9%), l'esfera otorinolaringològica (ORL) amb un 3,4% (amígdala, orofaringe, nasofaringe, faringe, hipofaringe) i del sistema nerviós central amb un 2,0%. Per al darrer quinquenni estudiat (1998-2002), la pell és la localització extranodal més freqüent (11,4%), seguida de la gastrointestinal amb el 5,8% (estómac 4,8% i budell prim 1,0%), ORL (2,5%) i SNC (2,5%) (taula LII).

Comportament clínic	*Tipus histològic*	*N*	*%*
Limfomes indolents	L. maligne, limfòcits B petits, SAI L. maligne, limfoplasmocític L. esplènic de la zona marginal de cèl·lules B L. de la zona marginal de cèl·lules B L. fol·licular, SAI L. fol·licular, grau I L. fol·licular, grau II L. fol·licular, grau III Micosi fungoide Malaltia de Sézary Paniculitis subcutània semblant a l'L. de cèl·lules T Leucèmia de cèl·lules piloses (*Hairy cell*)	202	39%

Comportament clínic	*Tipus histològic*	*N*	*%*
Limfomes agressius	L. maligne de cèl·lules grans, SAI L. maligne, de cèl·lules grans, difús, immunoblàstic, SAI L. mediastínic de cèl·lules grans, SAI L. de cèl·lules del mantell L. de cèl·lules T madures, SAI (Lennert) L. angioimmunoblàstic de cèl·lules T L. anaplàstic de cèl·lules grans CD3+ L. intestinal de cèl·lules T	216	42%
Limfomes altament agressius	L. de Burkitt, SAI L. maligne limfoblàstic	6	1,2%
L. maligne, SAI/L. maligne, no hodgkinià, SAI*. Altres neoplàsies malignes o neoplàsies sense especificar dels teixits limfoides, hematopoètics o teixits relacionats*.		93	17,8%
TOTAL		517	100%

Taula LI: Distribució percentual dels subtipus histològics d'LNH segons el seu comportament clínic. (*) Comportament clínic desconegut o difícilment classificable pel seu comportament clínic.

La proporció de limfomes de presentació ganglionar respecte a l'extraganglionar va ser del 74,5% en el període 1980-1983, del 67,8% en el període 1984-1987, del 51,9% en el període 1988-1992, del 61,3% en el període 1993-1997 i del 64,0% en el període 1998-2002. En conjunt, la proporció global va ser de 62,3% per als limfomes ganglionars i de 36,7% per als extraganglionars (taula LII).

	1980-1983		*1984-1987*		*1988-1992*		*1993-1997*		*1998-2002*		*TOTAL*	
	N	*%*	*N*	*%*	*N*	*%*	*N*	*%*	*N*	*%*	*N*	*%*
Llengua	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	0,7%	1	0,2%	4	0,3%
Cavitat oral	0	0,0%	0	0,0%	3	1,3%	3	0,7%	2	0,4%	8	0,6%
Glàndules salivals	0	0,0%	0	0,0%	3	1,3%	4	1,0%	5	1,0%	12	0,9%
Amígdala	2	2,0%	3	2,1%	11	4,6%	8	2,0%	10	1,9%	34	2,4%
Orofaringe	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,2%	0	0,0%	2	0,1%
Nasofaringe	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	6	1,5%	2	0,4%	8	0,6%
Hipofaringe	0	0,0%	0	0,0%	2	0,8%	1	0,2%	0	0,0%	3	0,2%
Faringe no especificat	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%	0	0,0%	1	0,2%	2	0,1%
Estómac	9	8,8%	21	14,7%	21	8,8%	36	8,9%	25	4,8%	112	8,0%
Budell prim	1	1,0%	2	1,4%	7	2,9%	9	2,2%	5	1,0%	24	1,7%
Còlon	0	0,0%	0	0,0%	4	1,7%	0	0,0%	0	0,0%	4	0,3%
Recte	0	0,0%	0	0,0%	2	0,8%	1	0,2%	0	0,0%	3	0,2%
Fetge	1	1,0%	1	0,7%	3	1,3%	2	0,5%	2	0,4%	9	0,6%
Digestiu mal definit	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%	2	0,5%	1	0,2%	4	0,3%
Cavitat nasal i sinus	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%	2	0,5%	1	0,2%	4	0,3%
Laringe	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,1%
Pulmó	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,2%	4	0,8%	5	0,4%
Altres òrgans toràcics	0	0,0%	0	0,0%	8	3,3%	5	1,2%	3	0,6%	16	1,1%
Os i cartílags	2	2,0%	3	2,1%	4	1,7%	8	2,0%	3	0,6%	20	1,4%
Sistema hematopoètic	0	0,0%	0	0,0%	4	1,7%	12	3,0%	25	4,8%	41	2,9%
Pell	6	5,9%	6	4,2%	13	5,4%	27	6,7%	59	11,4%	111	7,9%
Peritoneu	0	0,0%	0	0,0%	7	2,9%	4	1,0%	0	0,0%	11	0,8%
Teixits tous	0	0,0%	1	0,7%	2	0,8%	5	1,2%	4	0,8%	12	0,9%
Mama	1	1,0%	2	1,4%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,2%	4	0,3%
Vulva	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,2%	1	0,1%
Cos uterí	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,2%	1	0,1%
Testicle	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%	0	0,0%	6	1,2%	7	0,5%
Ronyó	0	0,0%	0	0,0%	2	0,8%	0	0,0%	1	0,2%	3	0,2%
Bufeta	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,2%	0	0,0%	1	0,1%
Ull	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	0,5%	3	0,6%	6	0,4%
Encèfal i SNC	0	0,0%	5	3,5%	6	2,5%	4	1,0%	13	2,5%	28	2,0%
Tiroides	0	0,0%	0	0,0%	2	0,8%	3	0,7%	4	0,8%	9	0,6%
Glàndula adrenal	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,2%	0	0,0%	1	0,1%
Mal definit	1	1,0%	1	0,7%	2	0,8%	3	0,7%	1	0,2%	8	0,6%
Ganglis limfàtics	*76*	*74,5%*	*97*	*67,8%*	*124*	*51,9%*	*247*	*61,3%*	*331*	*64,0%*	*875*	*62,3%*
Primari desconegut	1	1,0%	1	0,7%	4	1,7%	2	0,5%	2	0,4%	10	0,7%
TOTS	*102*	*100%*	*143*	*100%*	*239*	*100%*	*403*	*100%*	*517*	*100%*	*1404*	*100%*

Taula LII: Localització anatòmica dels LNH per als períodes 1980-1983, 1984-1987, 1988-1992, 1993-1997 i 1998-2002.

Si es té en compte tot el període d'estudi fins a l'any 2004, el nombre total de localitzacions ganglionars ha estat de 988 (61,6%) i el d'extraganglionars de 617 (38,4%) (rang que oscil·la entre el 21% al 56% segons els anys) (taula LIII i figura 29).

	Nodals		*Extranodals*		*Total*
	N	*%*	*N*	*%*	*N*
1980	11	64,7%	6	35,3%	17
1981	17	77,3%	5	22,7%	22
1982	25	75,8%	8	24,2%	33
1983	23	76,7%	7	23,3%	30
1984	31	75,6%	10	24,4%	41
1985	21	67,7%	10	32,3%	31
1986	24	66,7%	12	33,3%	36
1987	21	60,0%	14	40,0%	35
1988	19	57,6%	14	42,4%	33
1989	22	51,2%	21	48,8%	43
1990	23	48,9%	24	51,1%	47
1991	26	44,1%	33	55,9%	59
1992	34	59,6%	23	40,4%	57
1993	56	60,2%	37	39,8%	93
1994	41	53,2%	36	46,8%	77
1995	46	69,7%	20	30,3%	66
1996	51	65,4%	27	34,6%	78
1997	53	59,6%	36	40,4%	89
1998	52	59,8%	35	40,2%	87
1999	69	67,0%	34	33,0%	103
2000	67	59,3%	46	40,7%	113
2001	79	71,8%	31	28,2%	110
2002	64	61,5%	40	38,5%	104
2003	53	57,0%	40	43,0%	93
2004	60	55,6%	48	44,4%	108
TOTAL	*988*	61,6%	*617*	38,4%	*1.605*

Taula LIII: Percentatge de limfomes extranodals sobre el total de limfomes durant el període 1980-2004.

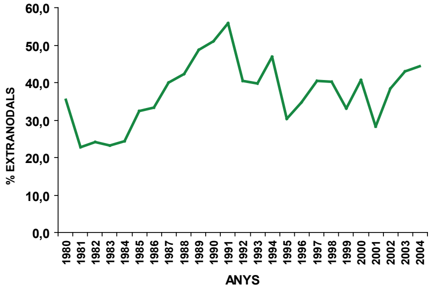


Figura 29: Evolució del percentatge de limfomes extranodals sobre el total de limfomes durant el període 1980-2004.

L'evolució de les taxes ajustades d'incidència del limfoma no hodgkinià en els homes, entre els anys 1982 i 2004, mostra un increment progressiu fins a l'any 1999, amb un PAC significatiu del 6,6% (IC95%: 4,2 – 9,0). A partir d'aquest moment hi ha un canvi, amb una estabilització de la tendència temporal de la incidència, amb un PAC de -3,4% (IC95%: -13,1 – 7,4). En el sexe femení, hi ha una tendència positiva de la incidència des de l'any 1982 fins a l'any 1993, amb un PAC significatiu del 9,3% (IC95%: 4,3 – 15,6). A partir de l'any 1993, les taxes d'incidència s'estabilitzen, amb un PAC del 0,4% (IC95%: -2,8 – 3,8). Si s'estudien ambdós sexes de manera conjunta, hi ha un increment positiu de la incidència, amb un PAC de 6,7 (IC95%: 4,7 – 8,7) fins a l'any 1998 i després s'observa una estabilització amb un PAC de -2,1 (IC95%: -7,6 – 3,8) (figura 30 i taules LIV i LV).

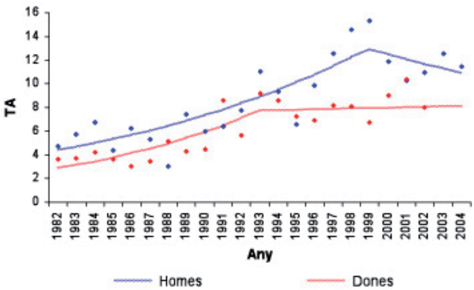


Figura 30: Evolució de les taxes ajustades d'incidència del limfoma no hodgkinià per gènere en el període 1982-2004.

		1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Homes	N	17	18	23	15	21	18	11	28	23	24	30	45	36	26	47	51	52	64	57	55	58	59	57
	TB	6,6	7,0	8,9	5,8	8,1	6,9	4,2	10,5	8,5	8,8	10,9	16,3	12,8	9,2	16,5	17,8	18,0	21,9	19,2	18,2	18,7	18,4	17,1
	TA	4,7	5,7	6,7	4,4	6,3	5,3	3,0	7,4	6,0	6,4	7,7	11,1	9,3	6,6	9,8	12,6	14,6	15,3	11,9	10,3	10,9	12,6	11,4
Dones	N	16	12	18	16	15	17	22	15	24	35	27	48	41	40	31	38	35	39	56	55	46	34	51
	TB	6,1	4,6	6,9	6,1	5,7	6,4	8,2	5,5	8,7	12,7	9,7	17,1	14,4	13,9	10,7	13,1	11,9	13,2	18,7	18,1	14,8	10,6	15,5
	TA	3,6	3,7	4,2	3,6	3,1	3,5	5,1	4,3	4,5	8,6	5,6	9,2	8,6	7,3	6,9	8,1	8,1	6,8	9,0	10,4	8,0	5,8	8,3

Taula LIV: Evolució de la incidència del limfoma no hodgkinià per gènere en el període 1982-2004 (N: nombre de casos, TB: taxa bruta, TA: taxa ajustada).

	Període	*PAC*	*IC95%*
Homes	1982-1999	6,6	(4,2–9,0)*
	1999-2004	-3,4	(-13,1–7,4)
Dones	1982-1993	9,3	(4,3–15,6)*
	1993-2004	0,4	(-2,8–3,8)
Ambdós sexes	1982-1998	6,7	(4,7–8,7)*
	1998-2004	-2,1	(-7,6–3,8)

Taula LV: Tendència de la incidència del limfoma no hodgkinià en el període 1982-2004.

L'evolució temporal de la taxa d'incidència dels limfomes nodals i extranodals mostra un comportament diferent. Per als limfomes d'origen ganglionar (nodals) hi ha un increment significatiu de la incidència des del 1982 fins al 1999, amb un PAC del 5,2% (IC95%: 3,2 – 7,3). A partir d'aquí, hi ha una davallada de la incidència amb un PAC de -11,8% (IC95%: -31,2 – 13,2). Per als limfomes extranodals, la incidència augmenta significativament entre l'any 1982 i el 1991, amb un PAC del 16,6% (IC95%: 8,9 – 25,0). Posteriorment, el pendent se suavitza, amb un PAC de l'1,4% (IC95%: -1,1 – 4,1) (taula LVI i figura 31).

	Període	*PAC*	*IC95%*
Nodal	1982-1999	5,2	(3,2 – 7,3)*
	1999-2004	-11,8	(-31,2 – 13,2)
Extranodal	1982-1991	16,6	(8,9 – 25,0)*
	1991-2004	1,4	(-1,1 – 4,1)

Taula LVI: Tendència de la incidència del limfoma no hodgkinià durant el període 1982-2004 per a limfomes nodals i extranodals.

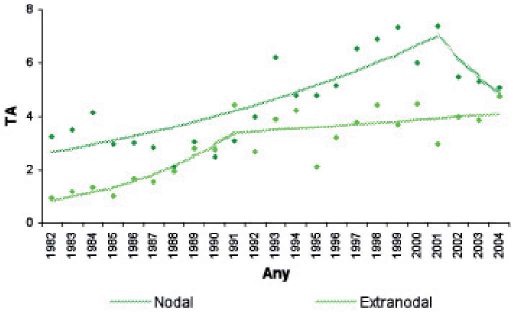


Figura 31: Evolució de la taxa ajustada d'incidència del limfoma no hodgkinià en el període 1982-2004 per a limfomes nodals i extranodals. Ambdós sexes conjuntament.

Quan s'estudia la tendència de la incidència dels LNH per a menors i majors de 55 anys, les corbes difereixen de manera sensible. Per als individus de menys de 55 anys, hi ha un augment constant i significatiu de la TA d'incidència des del 1982 al 1999, amb un PAC del 8,0% (IC95%: 5,0 – 11,1). Des de l'any 1999 fins al 2004 la incidència baixa a raó del 5,0% anual (PAC: -5,0; IC95%: -12,4 – 2,3). Per a la població de més de 55 anys o més, la TA d'incidència augmenta significativament i de manera constant des de l'any 1982 al 2004, amb un PAC del 4,3% (IC95%: 2,6 – 6,0) (taula LVII i figures 32 i 33).

	Període	*PAC*	*IC95%*
< 55 anys	1982-1999 1999-2004	8,0 -5,0	(5,0–11,1)* (-12,4–2,3)
≥ 55 anys	1982-2004	4,3	(2,6–6,0)*

Taula LVII: Tendència de la incidència del limfoma no hodgkinià durant el període 1982-2004 per a edat major i menor de 55 anys.

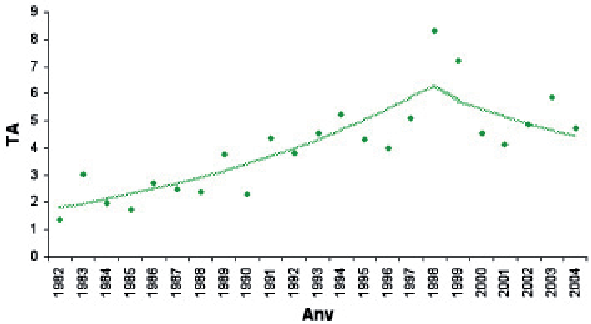


Figura 32: Evolució de la taxa truncada d'incidència del limfoma no hodgkinià per als menors de 55 anys en el període 1982-2004.

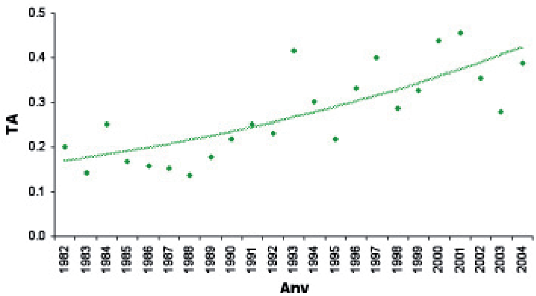


Figura 33: Evolució de la taxa truncada d'incidència del limfoma no hodgkinià per als majors de 55 anys en el període 1982-2004.

La projecció del nombre de casos incidents per als anys 2010 i 2015 és de 73 i 80 per als homes, i de 60 i 66 per a les dones, respectivament (taula LVIII i figura 34).

La taxa bruta estimada per als anys 2010 i 2015 és de 17,7 i 18,3 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és de 15 i 15,4 casos/100.000 habitants/any, respectivament (taula LVIII).

La projecció de la taxa ajustada per als anys 2010 i 2015 és d'11,4 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és de 8,3 casos/100.000 habitants/any per a ambdós anys, respectivament (taula LVIII).

Si es compten ambdós sexes conjuntament, el nombre de casos incidents estimats és de 132 i 146 casos/100.000 habitants/ any per als anys 2010 i 2015, respectivament; la taxa bruta és de 16,4 i 18,1 casos/100.000

habitants/ any, i la taxa ajustada és de 9,8 i 9,8 casos/100.000 habitants/ any per als anys 2010 i 2015, respectivament (taula LVIII).

		1998-2002	*2010*	*2015*
Homes	N/any	57,2	73	80
	TB	19,2	17,7	18,3
	TA	12,6	11,4	11,4
Dones	N/any	46,2	60	66
	TB	15,4	15,0	15,4
	TA	8,4	8,3	8,3
Ambdós sexes	N/any	103,4	132	146
	TB	17,3	16,4	18,1
	TA	10,5	9,8	9,8

Taula LVIII: Incidència del limfoma no hodgkinià en el període 1998-2002 i projecció per als anys 2010 i 2015.

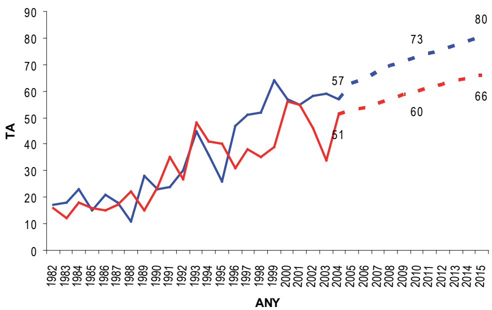


Figura 34: Projecció del nombre de casos incidents del limfoma no hodgkinià per sexe en el període 2004-2015.

4.2.2 Mortalitat

Durant el quinquenni 1998-2002 varen morir 187 pacients afectats pel limfoma no hodgkinià, 92 homes i 95 dones. La mitjana de casos morts per any va ser de 37,2 (18,6 tant per a homes com per a dones) (taula LIX).

La taxa bruta de mortalitat va ser de 6,17 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 6,32 per a les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta de mortalitat va ser de 6,24 casos/100.000 habitants/any (taula LIX).

La taxa ajustada de mortalitat va ser de 3,48 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 2,51 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa ajustada de mortalitat va ser de 2,99 casos/100.000 habitants/any (taula LIX).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de casos	18,6	18,6	37,2
Taxa bruta	6,17	6,32	6,24
Taxa ajustada	3,48	2,51	2,99

Taula LIX: Mortalitat del limfoma no hodgkinià en el període 1998-2002.

La mitjana d'edat al moment de la mort dels pacients amb limfoma no hodgkinià va ser de 65,8 anys per als homes (rang de 4 a 90 anys) i de 73,1 per a les dones (rang de 12 a 96 anys). Si es consideren ambdós sexes conjuntament, la mitjana d'edat a la mort va ser de 69,5 anys amb un rang de 4 a 96 anys (taula LX).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	65,8	73,1	69,5
Rang	4 – 90	12–96	4–96

Taula LX: Mortalitat del limfoma no hodgkinià en el període 1998-2002. Mitjana d'edat i rang d'edats per gènere.

L'evolució temporal de la mortalitat per limfoma no hodgkinià en els homes entre els anys 1982 i 2004 mostra un increment progressiu fins a l'any 1992, amb un PAC del 7,8% (IC95%: -0,7–17,1). A partir de l'any 1992, hi ha una estabilització en la tendència de la mortalitat, amb un PAC de -0,4% (IC95%: -4,8–4,3). Per a les dones, la mortalitat augmenta fins a l'any 1993, amb un PAC del 6,9% (IC95%: -2,1–16,7), i a partir d'aquest any s'estabilitza, amb un PAC de 0,1% (IC95%: -5,2 – 6,2). Per

a ambdós sexes conjuntament, s'observa una tendència positiva fins a l'any 1993, amb un PAC de 6,8 (IC95%: 1,1 – 12,9), i a partir d'aquí s'observa una estabilització, amb un PAC de -0,2 (IC95%: -4,0 – 3,9) (taules LXI i LXII i figura 35).

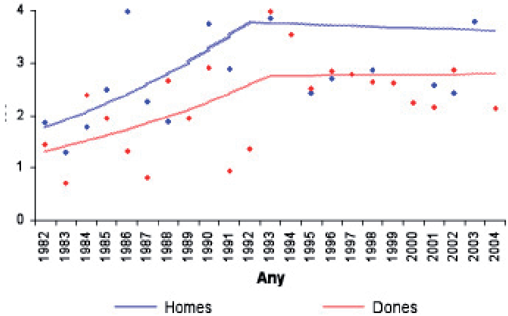


Figura 35: Evolució de les taxes ajustades de mortalitat del limfoma no hodgkinià per gènere en el període 1982-2004.

	Període	*PAC*	*IC95%*
Homes	1982-1992	7,8	(-0,7–17,1)
	1992-2004	-0,4	(-4,8–4,3)
Dones	1982-1993	6,9	(-2,1–16,7)
	1993-2004	0,1	(-5,6–6,2)
Ambdós sexes	1982-1993	6,8	(1,1–12,9)*
	1993-2004	-0,2	(-4,0–3,9)

Taula LXII: Tendència de la mortalitat del limfoma no hodgkinià en el període 1982-2004.

		1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992
	N	6	5	7	10	15	9	8	9	16	14	19
Homes	TB	2,3	1,9	2,7	3,9	5,8	3,4	3,0	3,4	5,9	5,1	6,9
	TA	1,9	1,3	1,8	2,5	4,0	2,3	1,9	2,0	3,8	2,9	4,6
	N	7	3	10	9	7	6	15	10	15	7	9
Dones	TB	2,7	1,1	3,8	3,4	2,6	2,2	5,6	3,7	5,5	2,5	3,2
	TA	1,4	0,7	2,4	2,0	1,3	0,8	2,7	2,0	2,9	0,9	1,4

		1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
	N	15	20	11	13	19	11	22	26	17	16	25	24
Homes	TB	5,4	7,1	3,9	4,6	6,6	3,8	7,5	8,8	5,6	5,1	7,8	7,2
	TA	3,8	4,4	2,4	2,7	4,5	2,9	4,9	4,7	2,6	2,4	3,8	4,0
	N	20	16	20	17	18	17	21	17	17	23	27	17
Dones	TB	7,1	5,6	7,0	5,9	6,2	5,8	7,1	5,7	5,6	7,4	8,5	5,2
	TA	4,0	3,5	2,5	2,9	2,8	2,6	2,6	2,2	2,1	2,9	4,3	2,1

Taula LXI: Evolució de les variables de mortalitat (nombre de morts/any, taxa bruta i taxa ajustada) del limfoma no hodgkinià per gènere en el període 1982-2004.

4.2.3 Supervivència

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el quinquenni *1985-1989* va ser de 58,7%, 48,7%, 40% i 25%, respectivament, per als homes; de 58,7%, 46,7%, 34,7%, 26,7% per a les dones, i de 58,7%, 47,7%, 37,4% i 25,8% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa va ser de 60%, 51,7%, 44,8% i 30,6% per al sexe masculí; de 60,6%, 50,3%, 39,5% i 33% per al sexe femení, i de 60,3%, 51,1%, 42,2% i 31,9% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el període *1990-1994* va ser de 60,3%, 50%, 40,4% i 33,3%, respectivament, per als homes; de 73,5%, 56,2%, 44,9% i 31,4% per a les dones, i de 67,4%, 53,4%, 42,8% i 32,3% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 61,5%, 52,6%, 44,3% i 41,2% per al sexe masculí; de 75,1%, 59,7%, 49,8% i 38,2% per al sexe femení, i de 68,9%, 56,6%, 47,4% i 39,7% per a ambdós sexes conjuntament.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el període *1995-1999* va ser de 70,3%, 59,3%, 51,1% i 41,8%, respectivament, per als homes; de 75%, 58,3%, 52,6% i 39,8% per a les dones, i de 72,5%, 58,9%, 51,8% i 40,7% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 72%, 63,3%, 56,6% i 51,4% per al sexe masculí; de 76,5%, 61,9%, 57,5% i 47,7% per al sexe femení, i de 74,1%, 62,7%, 57% i 49,5% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres i cinc anys dels pacients diagnosticats en el període *2000-2004* va ser de 74,2%, 60,8% i 50,9%, respectivament, per als homes; de 72,8%, 59,8%, 56,9% per a les dones, i de 73,6%, 60,4% i 53,8% per a ambdós sexes conjuntament. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres i cinc anys va ser de 76,3%, 65,8% i 58% per al sexe masculí; de 74,2%, 63% i 62% per al sexe femení, i de 75,4%, 64,5% i 60,1% per a ambdós sexes (taula LXIII, i figures 36, 37 i 38).

	1 any		3 anys		5 anys		10 anys	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Homes								
1985-1989	58,7	60	48,7	51,7	40	44,8	25	30,6
1990-1994	60,3	61,5	50	52,6	40,4	44,3	33,3	41,2
1995-1999	70,3	72	59,3	63,3	51,1	56,6	41,8	51,4
2000-2004	74,2	76,3	60,8	65,8	50,9	58	-	-
Dones								
1985-1989	58,7	60,6	46,7	50,3	34,7	39,5	26,7	33
1990-1994	73,5	75,1	56,2	59,7	44,9	49,8	31,4	38,2
1995-1999	75	76,5	58,3	61,9	52,6	57,5	39,8	47,7
2000-2004	72,8	74,2	59,8	63	56,9	62	-	-
Ambdós sexes								
1985-1989	58,7	60,3	47,7	51,1	37,4	42,2	25,8	31,9
1990-1994	67,4	68,9	53,4	56,6	42,8	47,4	32,3	39,7
1995-1999	72,5	74,1	58,9	62,7	51,8	57	40,7	49,5
2000-2004	73,6	75,4	60,4	64,5	53,8	60,1	-	-

Taula LXIII: Evolució de la supervivència del limfoma no hodgkinià per gèneres i quinquennis en el període 1985-2004.

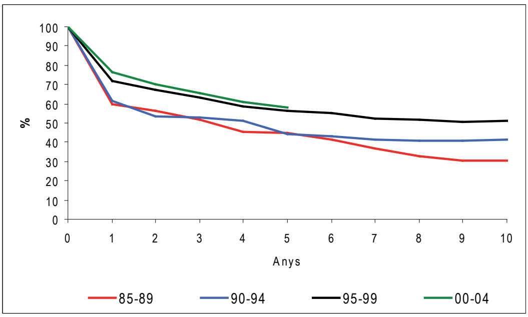


Figura 36: Corbes de supervivència relativa del limfoma no hodgkinià per períodes del 1985-2004 en homes.

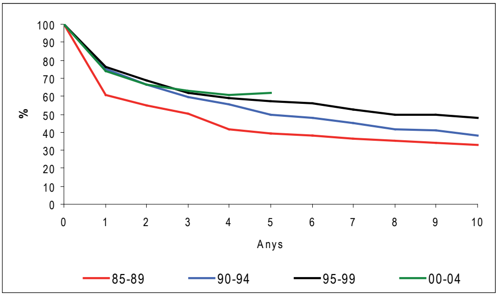


Figura 37: Corbes de supervivència relativa del limfoma no hodgkinià per períodes del 1985-2004 en dones.

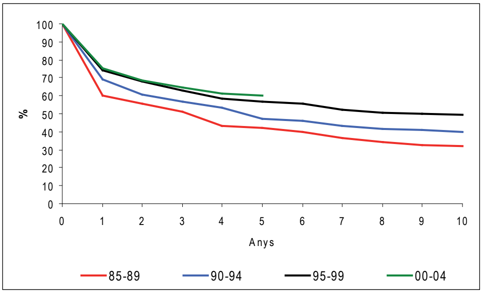


Figura 38: Corbes de supervivència relativa del limfoma no hodgkinià per períodes del 1985-2004 per a ambdós sexes.

Si es té en compte l'edat, agafant com a punt de tall els 60 anys, la supervivència observada a cinc anys per al període 1995-1999 per als individus de menys de 60 anys és del 66,4% (62,6% en homes i 72,7% en dones), mentre que per als individus de 60 o més anys és del 41,7% (40,8% en homes i 42,6% en dones). La supervivència relativa a cinc anys per al mateix període per als individus de menys de 60 anys és del 67,4% (63,8% en homes i 73,1% en dones), mentre que per als individus de 60 o més anys és del 49,6% (49,6% en homes i 49,5% en dones) (taula LXIV).

	< 60 anys		>= 60 anys	
	Obs.	Rel.	Obs.	Rel.
Homes	62,6	63,8	40,8	49,6
Dones	72,7	73,1	42,6	49,5
Ambdós sexes	66,4	67,4	41,7	49,6

Taula LXIV: Supervivència del limfoma no hodgkinià a cinc anys per edat. Menors i majors de 60 anys. Període 1995-1999. Homes, dones i ambdós sexes.

4.2.4 Prevalença

La taxa de prevalença a 31 de desembre de l'any 2004 és de 103,5 casos per 100.000 homes i de 88,9 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença és de 96,2 casos per 100.000 habitants (taula LXV).

El nombre de casos prevalents a 31 de desembre de l'any 2004 és de 353 casos per als homes, de 299 casos per a les dones i de 652 casos per a ambdós sexes conjuntament (taula LXV).

	Taxa	Nombre de casos
Homes	103,5	353
Dones	88,9	299
Ambdós sexes	96,2	652

Taula LXV: Taxa de prevalença i nombre de casos prevalents del limfoma no hodgkinià l'any 2004.

La projecció de la taxa de prevalença a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015 és de 102,0 i 105,4 casos per 100.000 homes, respectivament; i de 87,8 i 89,9 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença per a les esmentades dates és de 95,0 i 97,7 casos per 100.000 habitants (taula LXVI).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	103,5	102,0	105,4
Dones	88,9	87,8	89,9
Ambdós sexes	96,2	95,0	97,7

Taula LXVI: Taxa de prevalença del limfoma no hodgkinià l'any 2004 i projecció per als anys 2010 i 2015.

La projecció del nombre de casos prevalents a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015 és de 419 i 462 casos, respectivament, per als homes; i de 349 i 385 casos per a les dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, el nombre de casos prevalents per a les dates esmentades és de 768 i 847, respectivament (taula LXVII).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	353	419	462
Dones	299	349	385
Ambdós sexes	652	768	847

Taula LXVII: Projecció del nombre de casos prevalents per 100.000 habitants del limfoma no hodgkinià els anys 2010 i 2015.

4.2.5 Índexs de qualitat

La proporció de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció (%DCO: *Death Certificate Only*) va ser del 0,4% per al període 1988-1992, de 2,7 per al període 1993-1997 i de 3,5% per al període 1998-2002. El percentatge de casos amb verificació histològica (%VH) va ser del 98,7% per al període 1988-1992, del 96,0% per al període 1993-1997 i del 95,4% per al període 1998-2002. El quocient mortalitat/incidència (%M/I) va ser del 51,7% per al període 1988-1992, del 41,9% per al període 1993-1997 i del 36,2% per al període 1998-2002. El percentatge de casos sense edat coneguda va ser del 0% per al període 1988-1992, del 0,5% per al període 1993-1997 i del 0,6% per al període 1998-2002 (taula LXVIII).

	DCO	*VH*	*M/I*	*% SEC*
1988-1992	0,4	98,7	51	0
1993-1997	2,7	96	41,9	0,5
1998-2002	3,5	95,4	36,2	0,6

Taula LXVIII: Índexs de qualitat del limfoma no hodgkinià per períodes. %DCO: percentatge de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció. %VH: percentatge de casos amb verificació histològica. %SEC: percentatge de casos sense edat coneguda.

4.2.6 Discussió

La incidència de l'LNH a les comarques de Tarragona, expressada en forma de taxa ajustada per edat, és de 10,5 casos/100.000 habitants/any (12,6 en homes i 8,4 en dones). Aquestes xifres col·loquen el nostre territori en la part mitjana-alta de la taula comparativa d'incidència de l'LNH al món, tal com li correspon en tractar-se d'un país desenvolupat europeu (figures 39 i 40). Tot i així, dins d'Europa hi ha àrees amb diferències en les TA d'incidència considerables: per exemple, el registre de Varese (Itàlia) mostra una incidència de 18,1 casos/100.000 habitants/any per als homes i d'11,8 per a les dones, mentre que al registre de Conca (Espanya) són de 5,7 i 4,1 per a homes i dones, respectivament (Curado MP, 2007). Segons dades del SEER (14 registres), per al període 1998-2002, la incidència d'LNH per a totes les races conjuntament va ser de 15,4 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 10,7 per a les dones, però amb una variabilitat interracial important: 16,3 i 11,4 per a homes i dones, respectivament, en blancs no hispànics, i de 12,8 i 8,3 per a homes i dones, respectivament, en negres. En general, al món desenvolupat, la incidència oscil·la entre 10 i 14 casos/100.000 habitants/any.

Els LNH, com la majoria de neoplàsies hematològiques, presenten una predominança en el sexe masculí (Cartwright RA, 2002). Les nostres dades mostren una incidència major en homes, amb una ràtio d'1,2.

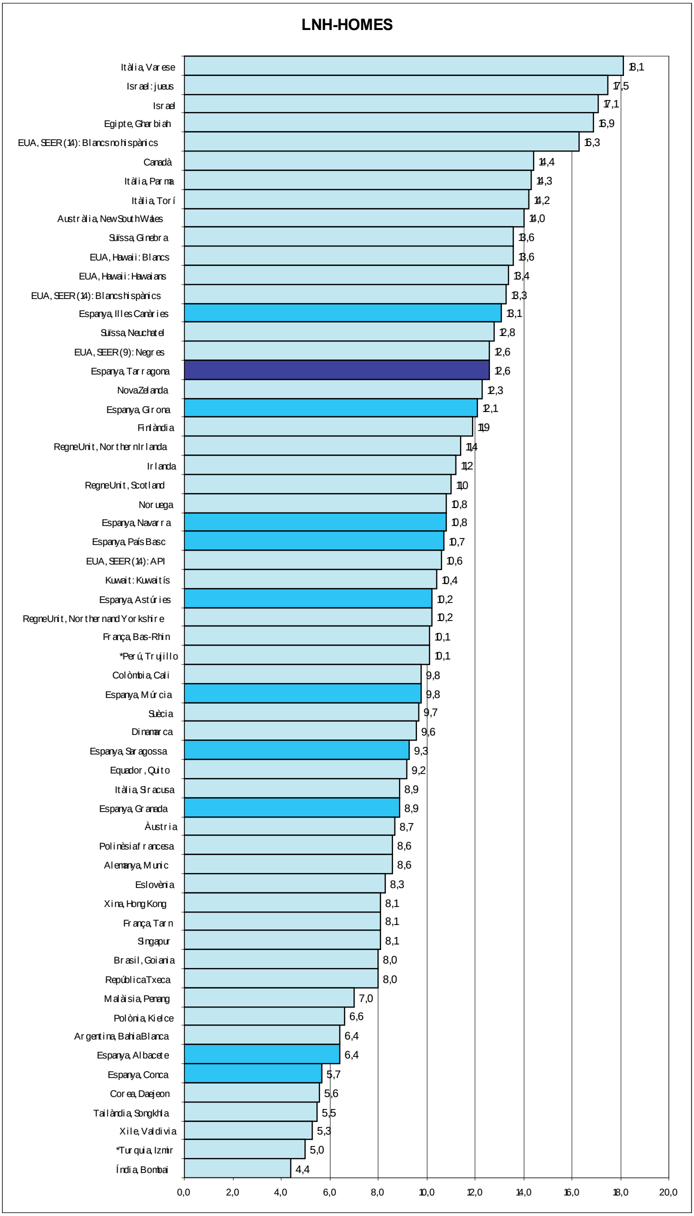


Figura 39: Comparació de la incidència del limfoma no hodgkinià en homes. CIFC-IX.

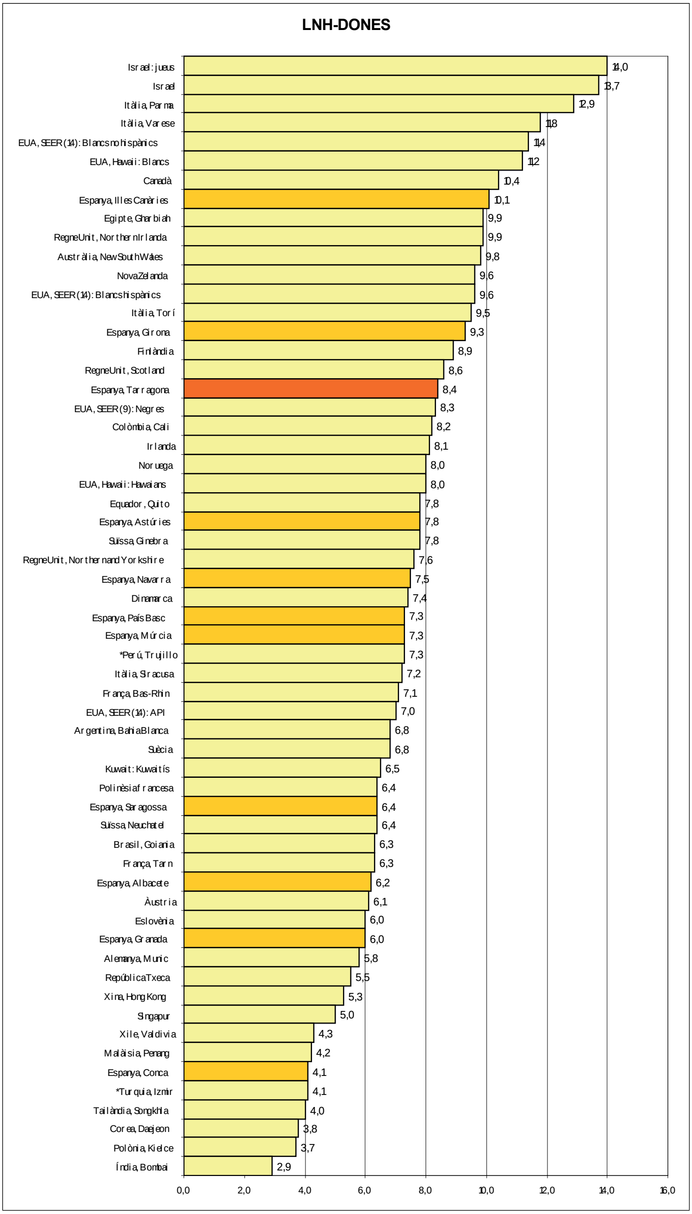


Figura 40: Comparació de la incidència del limfoma no hodgkinià en dones. CIFC-IX.

La probabilitat que una persona desenvolupi un LNH al llarg de la seva vida, mesurat a partir de la taxa acumulada als 74 anys, és de l'1,08% a les nostres comarques (1,28% en els homes i 0,88% en les dones). A Europa, les xifres són globalment semblants a les nostres, però varien segons els registres, amb taxes acumulades de l'ordre d'1,81 en homes i 1,27 en dones a Varese (Itàlia), i de 0,6 en homes i 0,41 en dones a Conca (Espanya). Als EUA, aquesta probabilitat és d'1,70 per als homes i 1,21 per a les dones segons dades del SEER corresponents al període 1998-2002 (Curado MP, 2007).

La distribució de les taxes específiques per edat mostra un patró coincident amb la majoria de neoplàsies humanes, amb un augment progressiu i exponencial a mesura que avança l'edat. En el nostre cas, el 75% dels casos es produeixen en individus de més de 50 anys i, únicament, el 7% ho fan per sota dels 30 anys d'edat. La mitjana d'edat en el moment del diagnòstic és de 61,9 anys (60 per als homes i 64,2 per a les dones), amb un rang de 0-96 anys. En general, són resultats comparables amb els de la majoria de registres del món. De totes maneres, cal tenir en compte que els LNH són un conjunt de més de 40 malalties i que per a algunes d'aquestes la distribució de la incidència per edats pot variar de l'obtinguda per al conjunt d'histologies dels limfomes.

L'estudi per als diferents subtipus histològics d'LNH a les comarques de Tarragona mostra una distribució comparable a la descrita per als països europeus. El limfoma B difús de cèl·lules grans és el més freqüent, amb un 29,5% dels casos. El grup dels limfomes T representa el 13,5% dels LNH, per bé que comprèn histologies tan diverses com el limfoma T perifèric, el limfoma anaplàstic o la micosi fungoide. Els limfomes fol·liculars, que es poden considerar com una entitat ben definida, són el 12,9% dels LNH en el nostre estudi, seguits dels limfomes de la zona marginal amb un 12,4% (que inclouen els limfomes MALT extranodals) i el limfoma limfocític de cèl·lules petites (la variant ganglionar de l'LLC) amb el 5%. Els altres subtipus compten cadascun amb menys del 5% del total de limfomes: limfoma de cèl·lules del mantell 4,3%, limfoma limfoplasmocític 3,3%, limfoma de Burkitt 0,8%, limfoma limfoblàstic 0,4% i leucèmia de cèl·lules piloses 0,2%. El grup d'*altres neoplàsies malignes o neoplàsies sense especificar dels teixits limfoides, hematopoètics o teixits relacionats* representa el 2,2% de tots els LNH, i l'agrupació de *limfoma maligne SAI/limfoma maligne no hodgkinià SAI* el 15,9%.

De la distribució percentual de les variants histològiques dels LNH de la nostra àrea, cal destacar la menor representació dels limfomes folliculars (12,9%), ja que als països d'Amèrica del Nord aquesta és molt més alta (30%) (Armitage JO, 1998; Jaffe ES, 2001). De totes maneres, un estudi de l'International Lymphoma Study Group (ILSG) sobre el percentatge de cada subtipus histològic d'LNH a vuit àrees geogràfiques diferents del món evidencia que als països de l'Europa continental els limfomes fol·liculars són entre l'11% i el 18% de tots els LNH (Anderson JR, 1998) (taula LXIX).

Tipus histològic	*Omaha (EUA) n = 200*	*Vancouver (Canadà) n = 200*	*Capetown (Sud-àfrica) n = 188*	*Londres (UK) n = 119*	*Wüzburg/ Götingen (Alemanya) n = 203*	*Lió (França) n = 192*	*Locarno/ Bellinzona (Suïssa) n = 79*	*Hong-Kong n = 197*	*Tarragona n = 517*
LLCP	7%	1%	8%	8%	11%	8%	5%	3%	5%
L. mantell	7%	7%	1%	7%	8%	7%	14%	3%	4,3%
L. fol·licular	32%	31%	33%	28%	18%	17%	11%	8%	12,9%
LZM/MALT	6%	7%	4%	3%	9%	13%	9%	10%	12,4%
LBDCG	28%	29%	28%	27%	30%	25%	36%	36%	29,3%
LCG-PM	0%	2%	3%	2%	0%	4%	9%	3%	0,2%
Limfoma T	5%	4%	11%	10%	5%	9%	6%	21%	8,4%*
Altres	15%	19%	12%	15%	19%	17%	10%	16%	27,5%

Taula LXIX: Distribució de les principals variants histològiques d'LNH a vuit institucions pertanyents a l'ILSG. Comparació amb Tarragona en el període 1998-2002. Adaptat de: Anderson JR, 1998. LLCP: limfoma limfocític de cèl·lula petita. LZM/MALT: limfoma de la zona marginal i MALT. LBDCG: limfoma B difús de cèl·lules grans. LCG-PM: limfoma de cèl·lules grans primari mediastínic.

(*) El 5,1% de micosi fungoide/S. Sézary de Tarragona s'han restat dels limfomes T i s'han agrupat amb *Altres* per tal de seguir els mateixos criteris a la taula que l'ILSG.

Comparant-nos amb els resultats de Wüzburg/Götingen, Lió i Locarno/Bellinzona, com a zones més properes geogràficament a la nostra, es pot comprovar que les dades són prou semblants quant a percentatges de subtipus histològics, a excepció del limfoma del mantell, que és inferior a Tarragona (4,3%) davant el 8% de Wüzburg/Götingen, el 7% de Lió i el 14% a Locarno/Bellinzona.

Cal remarcar, però, que les dades de l'estudi de l'ILSG no són de base poblacional, sinó que es varen classificar els limfomes que de manera consecutiva es diagnosticaren en les onze institucions participants. Així doncs, no es pot parlar de taxes d'incidència dels diferents subtipus histologics d'LNH, sinó de percentatge; és a dir, que si un grup té un percentatge més alt no vol dir necessàriament que sigui més incident en aquesta zona, sinó que podria ser que els altres grups tinguessin una incidència menor.

Morton i col·laboradors, a partir de la base de dades del SEER, varen estudiar els patrons d'incidència dels LNH per als diferents subtipus histològics del període 1992-2001 (Morton LM, 2006). Per poder fer una comparació de les dades de l'RCT amb les nord-americanes, hem estudiat la taxa ajustada d'incidència de les neoplàsies limfoides dels tres grups de l'ICD-10 corresponents a limfoma difús (C83), limfoma fol·licular (C82) i limfoma T (C84) (taula LXX).

	SEER (1992-2001)	Tarragona (1998-2002)
Limfoma difús (codi C83)	8,22	4,28
Limfoma fol·licular (codi C82)	3,18	2,66
Limfoma T (codi C84)	1,79	0,93

Taula LXX: Taxa ajustada d'incidència per al limfoma difús, limfoma fol·licular i limfoma T. SEER 1992-2001 i Tarragona 1998-2002.

Com es pot comprovar a la taula LXX, la TA d'incidència dels tres grups de limfomes és superior per al SEER que per a Tarragona, tal com succeeix amb les dades de tots els LNH agrupats (vegeu-ho més amunt). De totes maneres, s'observa que mantenen certa proporcionalitat entre si.

Cal tenir en compte, però, que es tracta de períodes diferents i que en els casos dels EUA (inici del període al 1992) encara s'hi podria trobar

la influència de l'epidèmia de la sida. A més a més, la taxa d'incidència del SEER està ajustada per edat partint de la població americana, mentre que les dades de Tarragona estan ajustades per a la població mundial estàndard. Així mateix, les diferents entitats que s'agrupen dins de cada codi, en alguns casos no tenen gaire relació histològica, immunofenotípica ni citogenètica i, per tant, tampoc permet fer interpretacions de tipus etiològic.

Des del punt de vista terapèutic i de planificació sanitària pot ser d'interès la informació sobre la quantitat de limfomes indolents, agressius i altament agressius que es diagnostiquen en una comunitat, ja que la complexitat del tractament, la freqüència i gravetat de les complicacions, la periodicitat del seguiment i, per tant, el consum de recursos humans i materials varia de manera molt important entre aquests. En el quinquenni 1998-2002, a la demarcació de Tarragona es van diagnosticar 202 limfomes de comportament indolent, 216 limfomes de comportament agressiu i 6 limfomes altament agressius. En un 17%, corresponent a 93 limfomes, no tenim dades suficients per poder classificar-los dins d'un dels tres grups anteriors. Això significa que cada any els oncòlegs i hematòlegs de la demarcació tractaran entre 40 i 50 limfomes indolents, entre 45 i 55 limfomes agressius i un limfoma altament agressiu, aproximadament.

La proporció de limfomes que s'originen primàriament en un òrgan diferent del gangli limfàtic (limfomes extraganglionars o extranodals) durant el període 1998-2002 ha estat del 36%, sent les localitzacions més freqüents la pell (11,4% de tots els limfomes), gastrointestinal (5,8%), el sistema nerviós central (2,5%), l'esfera ORL (2,5%), el testicle (1,2%) i les glàndules salivals (1,0%). Aquesta distribució anatòmica dels limfomes extranodals és típica dels països occidentals (Gurney KA, 2002).

L'evolució temporal de la incidència dels LNH a les comarques de Tarragona en el període estudiat (1982-2004) reflecteix, en gran mesura, el que s'ha observat a la majoria de països del món, especialment en els més desenvolupats: un creixement important durant els anys setanta, vuitanta i principi dels noranta, amb una atenuació d'aquesta incidència a partir de la segona meitat de la dècada dels noranta (Clarke C, 2002; Sandin S, 2006; Adamson P, 2007). Per al sexe masculí, hem observat un increment progressiu en la TA d'incidència des de l'any 1982 fins a

l'any 1999, amb un PAC del 6,6% (IC95%: 4,2 – 9,0), i a partir d'aquest moment la tendència mostra un descens, amb un PAC de -3,4 (IC95%: -13,1 – 7,4). Per al sexe femení, el canvi de tendència s'observa l'any 1993, de manera que en el període 1982-1993 la incidència augmenta de manera constant, amb un PAC de 9,3 (IC95%: 4,3 – 15,6), mentre que en el període 1993-2004 hi ha una estabilització amb un PAC del 0,4% (IC95%: -2,8 – 3,8).

A les figures 41 i 42 es mostra la comparació de les taxes ajustades d'incidència d'una selecció de registres mundials per al període 1993-1997 respecte al període 1998-2002, corresponents als volums VIII i IX, respectivament, del *Cancer Incidence in Five Continents* (Parkin DM, 2002; Curado MP, 2007).

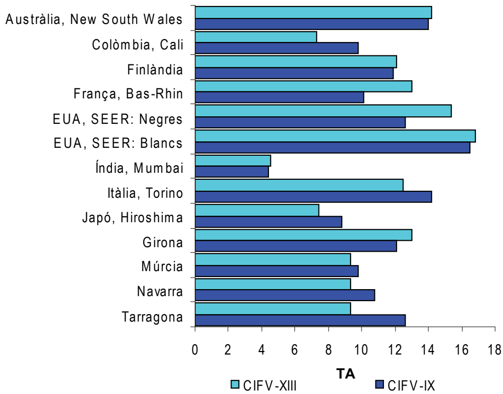


Figura 41: Comparació CIFC-VIII vs. CIFC-IX. Limfoma no hodgkinià en homes. Nota: La taxa ajustada d'incidència que figura al CIFC-IX per a Tarragona és de 12,5. En haver-se actualitzat l'RCT fins al 2002, la dada actual és de 12,6.

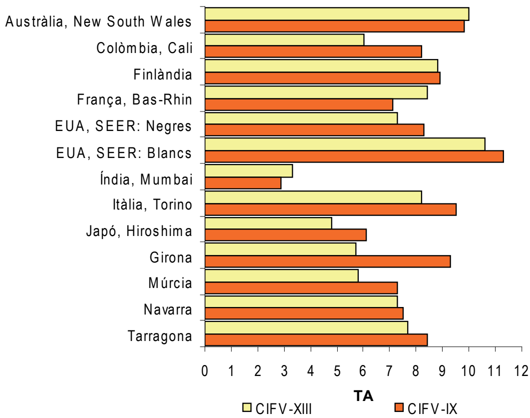


Figura 42: Comparació CIFC-VIII vs. CIFC-IX. Limfoma no hodgkinià en dones.

Quan hem estudiat l'evolució temporal de la incidència dels LNH per als grups de 0-54 anys i de 55-99 anys, hem trobat un comportament ja descrit per altres autors en els països desenvolupats. Per als pacients més joves, la incidència augmenta de manera important en el període 1982-1999 (PAC = 8) i disminueix en el període 1999-2004 (PAC = -5,0). Per al grup de més de 55 anys, la incidència augmenta a raó d'un 4,3% anual durant tot el període 1982-2004 sense que es percebi cap canvi de tendència. Aquest fenomen sembla que està en relació amb l'epidèmia de la sida, que va afectar de manera gairebé exclusiva els pacients més joves, amb el seu inici a principi dels vuitanta i la introducció dels antiretrovirals d'alta efectivitat a partir dels anys noranta. Per al grup de pacients de més edat, l'increment constant de la incidència no es correspon amb cap factor etiològic conegut i continua sent una incògnita.

Segons les nostres dades, la proporció de limfomes extranodals respecte al total dels LNH augmenta a partir de la meitat de la dècada dels vuitanta, arriba al seu punt màxim a principi dels anys noranta (amb percentatges propers al 50%), per després disminuir i estabilitzar-se i acabar representant una tercera part de tots els limfomes no hodgkinians. De la mateixa manera, quan hem estudiat l'evolució temporal de la incidència per al subgrup de limfomes extranodals, hem observat un increment important entre els anys 1982 i 1991, amb un PAC significatiu

del 16% (sensiblement superior al 5,2% experimentat per als limfomes primaris ganglionars), amb una estabilització en el període 1991-2004. Aquest increment en la proporció d'LNH extranodals i de la seva taxa d'incidència en el nostre medi coincideix en el temps amb l'epidèmia de la sida, i sembla que disminueix quan apareix el tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA). És prou conegut que els limfomes associats al VIH són característicament d'alt grau de malignitat i amb més tendència a la presentació extranodal (Tulpule A, 1999). La possibilitat que algunes entitats que en períodes anteriors no es classifiquessin com a malignes i que posteriorment s'hagin acabat considerant com a veritables LNH d'aparició extranodal pot haver influït també en aquest fenomen; per exemple, el pseudolimfoma cutani o pulmonar que avui en dia es diagnostiquen com a limfomes MALT d'aquestes localitzacions.

Adamson i col·laboradors, en un estudi de 13 països europeus, amb dades de base poblacional, varen observar que la tendència temporal de la incidència dels LNH va ser en tots aquests països significativament positiva, amb increments anuals que anaven des de l'1,3% a Noruega fins al 7,5 a Estònia. La mitjana del percentatge anual de canvi dels registres espanyols en aquest estudi va ser de 6,1%. La majoria de registres varen aportar dades corresponents a pacients diagnosticats des dels anys setanta-vuitanta fins a final dels noranta i, en aquests darrers anys, ja semblava que s'observava als països del nord d'Europa un aplanament en la corba de les tendències, sobretot en els grups de menys edat (Adamson P, 2007).

L'estudi més important a nivell europeu sobre la tendència temporal dels LNH és el que inclou 84.049 pacients dels registres nacionals de Suècia, Finlàndia i Dinamarca diagnosticats al llarg del període 1960-2003 (Sandin S, 2006). En aquests països, hi ha un increment sostingut de la TA d'incidència, amb un creixement del 4% anual fins a principi dels noranta (1988 a Dinamarca, 1990 a Suècia i 1993 a Finlàndia), i posteriorment la incidència s'estabilitza fins a l'any 2003. L'estudi per als diferents grups d'edat mostra que a partir de principi dels noranta la incidència continua creixent de manera més moderada en el grup de 60-79 anys, s'estabilitza per als grups de 50-59 anys i majors de 80 anys, i decreix en el grup de 0-49 anys.

Aquests canvis en la tendència de la incidència dels LNH també s'ha observat als EUA, a partir dels registres del programa SEER (Clarke CA, 2002). L'estudi del període 1973-1998 mostra un increment progressiu en la incidència, més marcada des de principi dels anys vuitanta, i que es perllonga fins a la segona meitat dels anys noranta, on s'estabilitza. Aquest fenomen de canvi de tendència varia segons els grups d'edat i la raça. A la població blanca, que representa el 80% a l'àrea geogràfica coberta pel SEER, no hi va haver cap modificació significativa de les taxes d'incidència en els nens (0-14 anys), i en els adolescents i joves (15-24 anys) s'observà un increment del 2-3% anual durant tot el període. En els adults de 25 a 54 anys, les tendències varien de manera molt important segons el sexe. Per als homes de 25 a 54 anys, hi ha un creixement brusc a partir de mitjan dels vuitanta i un canvi de la tendència entre l'any 1995 i 1999, on comença a decréixer a un ritme de 6-16% per any. Aquest descens és sobretot important en els homes blancs de 24 a 34 anys. En les dones de 25 a 54 anys, a partir del 1989 se suavitza la corba d'incidència i el PAC passa del 3-4% a l'1-2%. Per a la població negra, hi ha un increment mantingut en les dones, sense que s'observi cap punt de canvi, mentre que en els homes sí que s'observa el canvi de tendència en el grup de 25 a 54 anys a mitjan dels noranta. Les variants histològiques d'alt grau van ser les que van presentar un increment més abrupte, sobretot en els homes. Curiosament, els limfomes fol·liculars varen ser més freqüents en homes negres i la incidència va augmentar en aquests de manera més ràpida que en cap altre grup (Groves FD, 2000).

En un estudi de 21.335 LNH a partir de 13 registres poblacionals de l'Estat espanyol durant el període 1975-2004, s'ha pogut observar un comportament similar a la resta dels països industrialitzats quant a la tendència temporal de la seva incidència (Marcos-Gragera R, 2010). Aquesta va experimentar un augment del 5,7% anual en els homes i del 6,6% en les dones fins a l'any 1996, on es detecta un canvi de tendència a partir del qual s'estabilitza en ambdós sexes. Per al grup de 0-24 anys, la incidència roman estable durant tot el període. Per als homes de 25 a 39 anys hi ha un PAC del 10,8% fins a l'any 1995, per fer-se a partir d'aquí de -4,7%. Per a les dones d'aquest mateix grup d'edat, el PAC és de 6,9% fins a l'any 1999, on canvia la tendència i passa a ser de -3,9%. Per als homes i dones de 40 a 54 anys la incidència augmenta fins a l'any 1999

amb un PAC del 5,5% i fins a l'any 1990 amb un PAC del 9,2%, respectivament, per després estabilitzar-se. Un fenomen semblant succeeix per a ambdós sexes en el grup d'edat de més de 55 anys, on s'observa un increment anual del 6% i s'estabilitza a partir dels anys 1992-1994.

L'anàlisi de les causes que han provocat aquest comportament en la incidència dels LNH al llarg dels darrers trenta anys és complexa i, tant l'explicació del seu creixement durant dues dècades com la posterior atenuació de l'epidèmia, han estat motiu de diferents interpretacions.

L'aparició de la sida a principi dels anys vuitanta ha estat un dels factors coneguts més importants com a causa de l'increment en la incidència d'LNH. El fet que en el grup d'homes joves de l'àrea de San Francisco se n'observés una incidència inusualment elevada, coincidint amb l'inici de l'epidèmia de la sida, i que aquesta disminuís en el moment en què s'inciaren els tractaments antiretrovirals de gran activitat confirma aquesta teoria. De totes maneres, la tendència temporal de la incidència ja havia començat a pujar durant els anys setanta, a l'era pre-VIH, i s'ha pogut comprovar que en els grups amb menys risc d'infecció pel VIH (per exemple, adults vells i dones) també es va constatar un augment en la incidència d'LNH i una atenuació posterior en la tendència.

S'ha postulat que durant els anys setanta i vuitanta, l'inici de les millores tecnològiques que han permès diagnosticar més casos de limfoma, la posada en marxa de les tècniques d'immunohistoquímia per al diagnòstic patològic i la major exhaustivitat dels registres de càncer, poden haver contribuït en un increment fals de les taxes d'incidència. La disposició de tècniques com la gastroscòpia i la citometria de flux permeten identificar limfomes, molts d'aquests indolents i en fases subclíniques de la malaltia, que sovint es donen en persones grans i que potser mai s'haurien acabat diagnosticant. S'han produït, també, canvis en la definició d'algunes entitats que anteriorment no eren diagnosticades com a limfomes, com la LAID (limfadenopatia angioimmunoblàstica amb disproteïnèmia) que avui es considera un limfoma angiocèntric, o com els pseudolimfomes gastrointestinals, pulmonars i cutanis, que avui són considerats limfomes MALT extranodals.

Els canvis en la classificació de les neoplàsies limfoides i de les seves regles de codificació en els registres poden haver interferit també en

les dades reals de la incidència dels LNH. Tot i que hi ha normes concretes per a la conversió de les entitats limfoides d'una classificació a una altra, aquestes depenen en part de la intrepretació que en fa el personal del registre i, per tant, hi pot haver variabilitat interindividual. En un estudi fet entre els codificadors del programa SEER, es va comprovar que hi havia una concordança del 77% quan es codificaven limfomes a partir de la classificació de treball o *working formulation* (Dick FR, 1987).

La classificació dels limfomes ha anat canviant des dels anys setanta fins als nostres dies. Des de la classificació de Rappaport fins a l'actual de l'OMS els patòlegs han passat per èpoques de debat i controvèrsia abans d'arribar a un consens partint dels coneixements moderns de la patologia limfoide; un consens que s'ha estès als clínics i als epidemiòlegs. De totes maneres, tot i haver arribat a acords internacionals (Harris NL, 1997), el grau de concordança entre patòlegs amb experiència a l'hora de classificar un limfoma no hodgkinià únicament arriba al 60%, sobretot amb els antics sistemes de classificació, on l'immunofenotipatge no hi estava recollit (Dick FR, 1985; Neiman RS, 1992). És possible que una, gens insignificant, proporció d'LNH hagi estat sotmesa a un continu moviment classificador i codificador al llarg de les darreres tres dècades, entrant i sortint d'un subtipus histològic a un altre i rebent codis diferents en el moment de ser inclosos als registres i, fins i tot, canviant de codi al llarg de la seva vida com a limfoma registrat.

Les causes de l'atenuació de la tendència de la incidència dels LNH a la dècada dels noranta són tan poc clares com les causes del seu increment previ. Sembla evident que els LNH secundaris a la sida han disminuït, coincidint amb el tractament massiu en el món desenvolupat dels pacients infectats amb el VIH amb els nous antiretrovirals (TARGA). Aquest fenomen s'ha fet també palès en les taxes d'incidència del sarcoma de Kaposi al llarg del temps, que han anat paral·leles a les dels LNH relacionats amb la sida (Eltom MA, 2002). La fracció d'LNH atribuïble a la sida a Catalunya va passar del 20% en el període 1988-1989 a un 6,8% en el període 1998-1999 (Galceran J, 2007), però tot i així és difícil d'explicar la tendència a l'estabilització de la incidència en els grups, on l'impacte de la sida és menor.

La plena implementació dels mètodes diagnòstics a la població dels països industrialitzats pot haver contribuït a la moderació en les tendències temporals de la incidència dels LNH a la dècada dels noranta.

L'heterogeneïtat dels LNH com a entitat nosològica i la de la seva possible etiologia fan difícil hipotetitzar sobre quins factors de risc poden haver influït en els canvis en la seva incidència. Els agents infecciosos coneguts com a causa de limfoma, només ho són per a una fracció molt concreta de subtipus histològics (*H. pylori*, VEB, HHV-8, HTLV-1, VHC, *B. burgdorferi*, *Ch. psittaci*, *C. jejuni*), i els estudis dels factors ambientals i exposicions laborals són poc sòlids i, de vegades, contradictoris.

Quant a la relació dels canvis en la incidència dels LNH amb l'exposició a un factor de risc (per ara desconegut), podrien donar-se dues situacions diferents: la primera, podria representar la saturació recent de la població a l'exposició d'un factor de risc rellevant. D'acord amb aquest model, seria d'esperar que les taxes d'incidència es mantinguessin estables a partir d'ara. La segona situació seria que el factor de risc hagués augmentat la seva presència fins a un màxim i que, posteriorment, hagi anat minvant. En aquest segon supòsit, l'esperable seria que a partir d'aquest moment, la incidència presentés una tendència temporal negativa.

Quant a la mortalitat, la taxa bruta per a l'LNH a les comarques de Tarragona en el període 1998-2002 va ser de 6,24 casos/100.000 habitants/any (6,17 en homes i 6,32 en dones), amb un nombre total de 187 defuncions durant el quinquenni (92 homes i 95 dones), i amb una mitjana de defuncions anuals de 37,2 casos (18,6 en homes i 18,6 en dones). La taxa ajustada de mortalitat va ser de 2,99 casos/100.000 habitants/any (3,48 per als homes i 2,51 per a les dones).

La taxa de mortalitat de l'LNH publicada pel programa SEER americà (ajustada per a la població estàndard dels EUA de l'any 2000), per al període 2001-2005, va ser de 7,3 morts/100.000 habitants/any per a ambdós sexes conjuntament (SEER, 2009*b*). Aquestes xifres, sensiblement més elevades que les de la nostra àrea geogràfica, és de suposar que són secundàries a la major incidència d'LNH observada als EUA.

Per poder establir comparacions més acurades i amb zones geogràficament més properes, disposem de les dades de mortalitat a la Comunitat Europea per al període 1970-2003 (Bosetti C, 2008). L'any 2002, la taxa de mortalitat ajustada per a la població mundial estàndard de l'LNH per als 27 estats europeus va ser de 3,99 casos/100.000 homes i de 2,47 casos/100.000 dones, que són unes xifres molt semblants a les nostres.

Segons el present estudi, l'evolució temporal de la mortalitat de l'LNH evidencia un increment sostingut des de l'any 1982 fins a l'any 1993, amb un PAC significatiu de 6,8, amb una estabilització posterior fins a l'any 2004. Per als homes, el PAC va ser de 7,8 fins a l'any 1992 i per a les dones de 6,9 fins al 1993, i a partir d'aquí la mortalitat s'estabilitza per a ambdós sexes. Per al conjunt de la població europea, el comportament de les TA de mortalitat al llarg del temps són similars a les nostres dades, tot i que amb l'anàlisi de *joinpoint* es poden trobar quatre tendències diferents al llarg del període estudiat per Bosetti i col·laboradors. En el sexe masculí, en el període 1970-1981 (no representat en el nostre estudi) el PAC és de 0,22; un PAC de 4,07 entre 1981 i 1989, de 0,92 entre 1989 i 1996, i de -1,33 entre 1996 i 2003. Per al sexe femení, el PAC del període 1970-1981 fou de 0,20, entre 1981 i 1988 fou de 5,15, entre 1988 i 1997 d'1,28 i entre 1997 i 2003 de -2,08 (Bosetti C, 2008). Sembla, doncs, que tant per a la demarcació de Tarragona com per al conjunt de la Unió Europea la tendència de la mortalitat de l'LNH mostra un patró de creixement important des de principi dels anys vuitanta fins a final dels vuitanta o principi dels noranta i, posteriorment, la tendència se suavitza i s'estabilitza.

Per als pacients de la demarcació de Tarragona amb LNH, la mitjana d'edat al moment de la mort va ser de 69,5 anys (65,8 en homes i 73,1 en dones) i la mitjana d'edat a la mort va ser de 76 anys (dada no mostrada). Per a la població amb LNH de l'àrea coberta pel SEER per al període 2001-2005 la mitjana va ser de 75 anys per a ambdós sexes, molt semblant a la dels nostres pacients (SEER, 2009*b*).

La supervivència relativa a un, tres i *cinc* anys per als pacients diagnosticats d'LNH en el període *2000-2004* a la demarcació de Tarragona va ser de 76,3%, 65,8% i *58%* per al sexe masculí; de 74,2%, 63% i *62%* per al sexe femení, i de 75,4%, 64,5% i *60,1%* per a ambdós sexes en conjunt, respectivament. La supervivència relativa a cinc anys per al període 1996-2004 del SEER va ser del 64,5% per a totes les races i sexes en conjunt. Les dades per a cada sexe i raça per separat van ser les següents: homes blancs: 62,9%, dones blanques: 68,0%, homes negres: 52,1%, dones negres: 60,9% (SEER, 2009*b*).

Per poder fer comparacions amb els resultats de supervivència d'altres països europeus, hem pres com a període d'estudi el comprès

entre els anys 1995-1999, que és el corresponent a la darrera publicació del programa EUROCARE (Sant M, 2009). La supervivència relativa dels nostres pacients a un, tres, cinc i deu anys en aquest període va ser de 72%, 63,3%, *56,6%* i 51,4% per al sexe masculí; de 76,5%, 61,9%, *57,5%* i 47,7% per al sexe femení, i de 74,1%, 62,7%, *57%* i 49,5% per a ambdós sexes conjuntament. A la figura 43 es pot veure de manera gràfica la comparació de les xifres de supervivència relativa a cinc anys per als països europeus (EUROCARE 4) i per al conjunt de registres del programa SEER nord-americà per a aquest mateix període, on Tarragona se situa a la part alta, amb cinc punts per sobre de la mitjana europea. Com s'ha comentat en l'apartat del limfoma de Hodgkin, les dades del SEER no són absolutament representatives de la situació dels Estats Units, ja que són una selecció de registres que cobreixen una àrea amb un nivell sociocultural, i de mitjans diagnòstics i terapèutics probablement superiors a la mitjana dels estats nord-americans (Coleman MP, 2008).

De totes maneres, no disposem de dades sobre el percentatge de les diferents variants histològiques dins dels LNH de cada país, que podrien afectar de manera sensible els resultats de la supervivència.

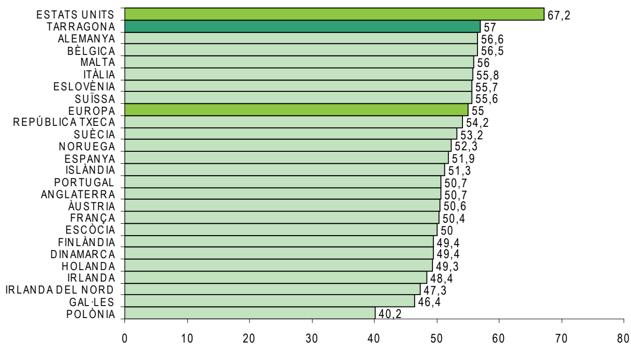


Figura 43: Supervivència relativa a cinc anys del limfoma no hodgkinià en el període 1995-1999. Registres europeus, Tarragona, Europa i SEER.

Nota: Les xifres per al total d'Europa, els Estats Units (SEER) i Tarragona no estan ajustades per edat. Les dades de cada país europeu estan ajustades per edat a partir de la base de dades de l'EUROCARE i poden haver-hi petites diferències amb les anteriors.

L'evolució de la supervivència dels LNH, en conjunt, a les comarques de Tarragona ha augmentat progressivament al llarg dels períodes estudiats (1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 i 2000-2004), tant per a homes com per a dones. Si es comparen les nostres xifres de supervivència relativa a cinc anys amb la mitjana europea a partir de les dades de les darreres tres publicacions del programa EUROCARE (EUROCARE 2, 3 i 4), s'observa que per als primers dos períodes la supervivència europea està per sobre de la de Tarragona, però aquests resultats s'inverteixen en el període 1995-1999 que és el darrer del que es disposen de dades europees (taula LXXI).

En el tractament dels LNH hi ha hagut dos moments històrics, en els quals s'han instaurat combinacions terapèutiques que han representat un gran avenç en la probabilitat de curació i supervivència d'aquests pacients. El primer fou la introducció de l'esquema CHOP a mitjan dels anys setanta per al tractament del limfoma agressiu (McKelvey EM, 1976). El segon va ser l'aparició del fàrmac rituximab (anticòs monoclonal anti-CD20) associat a la quimioteràpia estàndard, que s'aprovà per al tractament dels limfomes fol·liculars (Solal-Celigny, 2005; Hiddemann W, 2005*a*; Herold M, 2006; Foussard C, 2006) que representen el 20-25% de tots els LNH, i per al limfoma B difús de cèl·lules grans (Coiffier B, 2002) que és el 30-35% de tots els LNH. En el nostre medi, la combinació de rituximab amb quimioteràpia com a primera línia de tractament d'aquests dos grans grups d'LNH s'instaurà de manera plena durant la primera meitat de la dècada del 2000. És possible que la millora en supervivència observat entre els períodes 1995-1999 i 2000-2004 a les nostres comarques sigui el resultat dels primers beneficis de la introducció del rituximab en el tractament dels LNH. Sehn i col·laboradors varen estudiar, de manera retrospectiva i en base poblacional, tots els limfomes B difusos de cèl·lules grans de la Colúmbia Britànica (Canadà) durant un període de 3 anys (1999-2002), divuit mesos del qual corresponien a l'era prerituximab i els altres divuit a l'era postrituximab. La supervivència global a 2 anys dels pacients va passar del 52% al 78% a partir de la generalització a la província de l'ús del rituximab en el tractament del limfoma B difús de cèl·lules grans (Senh LH, 2005).

		RCT (% superv. 5a)	*EUROCARE (% superv. 5a)*
1985-1989	Homes	44,8	49
	Dones	39,5	49
	Ambdós sexes	*42,2*	*49*
1990-1994	Homes	44,3	51
	Dones	49,8	54
	Ambdós sexes	*47,4*	*53*
1995-1999	Homes	56,6	54,1
	Dones	57,5	55,9
	Ambdós sexes	*57,0*	*55,0*
2000-2004	Homes	58,0	-
	Dones	62,0	-
	Ambdós sexes	*60,1*	-

Taula LXXI: Supervivència relativa a cinc anys del limfoma no hodgkinià per als períodes 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 a Tarragona i a Europa (EUROCARE 2, 3 i 4), i període 2000-2004 a Tarragona.

En el nostre cas, s'ha observat una millora constant de la supervivència de tot el grup d'LNH al llarg dels tres períodes anteriors a l'inici dels tractaments amb rituximab (1985-1989, 1990-1994 i 1995-1999), i el mateix succeeix amb les dades europees corresponents als programes EUROCARE 2, 3 i 4. Des del punt de vista de l'evidència científica, partint dels assajos clínics fase III, cap tractament va aconseguir millorar la supervivència dels dos subgrups majoritaris d'LNH (L. fol·licular i L. difús de cèl·lules grans) durant les tres darreres dècades del segle XX, fins que va aparèixer el rituximab en l'armamentari terapèutic oncohematològic a principi de l'any 2000. Caldria preguntar-se, doncs, a què poden ser degudes les millores en la supervivència relativa observades durant els períodes esmentats. Aquest fenomen pot ser degut a diverses causes: en primer lloc, a les millores progressives en la capacitat diagnòstica i en l'increment de la freqüentació mèdica que es pot haver produït entre

els anys 1985 i 1999, amb el consegüent avançament dels diagnòstics, sense un augment real de la supervivència (efecte *lead time*). En segon lloc, a la possibilitat que els limfomes es diagnostiquin en estadis més precoços i, per tant, millori el pronòstic i la seva supervivència. I, en tercer lloc, a la millora de la coordinació oncològica en el territori amb la implementació progressiva dels tractaments segons l'estat de l'art, i també del perfeccionament dels tractaments de suport, especialment de les infeccions, que són la primera causa de mort en els pacients amb limfomes si s'exclou la progressió de la neoplàsia. En aquesta direcció, Swenson i col·laboradors varen observar una discreta però significativa millora en la supervivència dels pacients amb limfoma fol·licular entre 1978 i 1999 (14.564 pacients de 9 àrees geogràfiques cobertes pel SEER, abans de la introducció del rituximab). El risc relatiu de morir va disminuir un 1,8% anual al llarg del període 1983-1999, per a tots els grups d'edat, sexe i estadis. L'únic subgrup que no se'n va beneficiar va ser la població de raça negra (Swenson WT, 2005). Un altre estudi realitzat a partir de 15.937 pacients amb limfoma fol·licular a Califòrnia, entre els anys 1988 i 2005, va demostrar que la raça no era un factor determinant en la supervivència, sinó que, a igualtat d'estadi al diagnòstic, sí que ho va ser el baix nivell socioeconòmic, amb un risc relatiu significatiu d'1,31 respecte al nivell socioeconòmic alt (Keegan THM, 2009).

La prevalença dels LNH en el seu conjunt, a la demarcació de Tarragona, a 31 de desembre de 2004, és de 652 casos (353 homes i 299 dones). La taxa de prevalença a la mateixa data és de 96,2 casos per 100.000 habitants per a ambdós sexes conjuntament (103,5 casos per 100.000 habitants en homes i 88,9 casos per 100.000 habitants en dones). Les dades de prevalença proporcionades pel programa SEER nord-americà són de 121,7 casos per 100.000 homes i de 93,8 casos per 100.000 dones (per a totes les races conjuntament). Per a la raça blanca, la taxa d'incidència és de 129 casos per 100.000 homes i de 100 casos per 100.000 dones, mentre que per a la raça negra és de 83,3 i 66,3 casos per 100.000 homes i dones, respectivament.

L'elevada prevalença dels LNH es deu a dos fenòmens diferents: a l'alta proporció de limfomes agressius, que es curen amb els tractaments actuals, i a la llarga supervivència del grup de limfomes indolents, que si bé no es curen de manera absoluta presenten una història natural molt llarga, amb remissions i progressions de la malaltia al llarg de més de deu anys.

La projecció del nombre de limfomes prevalents a la demarcació de Tarragona per a l'any 2010 és de 768 casos (419 homes i 349 dones) i per a l'any 2015 és de 847 casos (462 homes i 385 dones). Quant a les taxes de prevalença, expressades en casos per 100.000 habitants, són de 95,0 (102,0 en homes i 87,8 en dones) per a l'any 2010 i de 97,7 (105,4 en homes i 89,9 en dones) per a l'any 2015. Tot i que s'ha observat una estabilització en la tendència temporal de la incidència, és possible que la prevalença sigui major que la projectada en aquest treball, partint d'una major supervivència dels pacients afectats per LNH segons els darrers esdeveniments en el tractament dels limfomes, tant agressius com indolents. Molt probablement encara no s'ha posat de manifest, en termes de supervivència poblacional, l'impacte complet de la immunoteràpia en els LNH i, per tant, tampoc s'ha començat a notar el seu efecte en la prevalença d'aquests.

Referent als índexs de qualitat de les dades dels LNH de l'RCT, el percentatge de DCO va ser de 0,4, 2,7 i 3,5 per als períodes 1988-1992, 1993-1997 i 1998-2002, respectivament. La proporció de verificació histològica va ser del 98,7%, 96% i 95,4% per als tres períodes esmentats. Un petit percentatge de casos amb diagnòstic clínic exclusiu és esperable en un grup de malalties en el qual el 28% dels afectats tenen més de 75 anys i que en ocasions l'afectació adenopàtica és poc abordable (mediastí, retroperitoni). El quocient mortalitat incidència s'ha incrementat progressivament en els tres períodes, un resultat esperable donades les millores observades en la supervivència. La qualitat de les dades es veu també reflectida en la baixa proporció (menys de l'1%) de casos sense edat coneguda.

4.3 Mieloma múltiple

4.3.1 Incidència i projecció, 2010-2015

En el quinquenni 1998-2002 es varen diagnosticar 192 casos de mieloma múltiple (103 homes i 89 dones), amb una mitjana de 38,4 nous casos/any (20,6 casos/any en homes i 17,8 casos/any en dones) (taula LXXII).

La taxa bruta d'incidència va ser de 6,9 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 5,9 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta d'incidència va

ser de 6,4 casos/100.000 habitants/any. La raó de sexe va ser d'1,2 a favor del sexe masculí (taula LXXII).

La taxa ajustada d'incidència va ser de 3,2 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 2,1 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa ajustada d'incidència va ser de 2,7 casos/100.000 habitants/any. (taula LXXII).

La taxa acumulada als 74 anys, és a dir, la probabilitat que té una persona de desenvolupar un MM des que neix fins als 74 anys d'edat, és del 0,34% en els homes i del 0,25% en les dones. Considerats ambdós sexes de manera conjunta, la taxa acumulada als 74 anys és del 0,29% (taula LXXII).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de casos/any	20,6	17,8	38,4
Taxa bruta	6,9	5,9	6,4
Taxa ajustada	3,2	2,1	2,7
Taxa acumulada	0,34	0,25	0,29
Raó de sexes			1,2

Taula LXXII: Incidència del mieloma múltiple en el període 1998-2002.

La distribució de la incidència segons els diferents grups d'edat (taxes específiques per edat) és la que es descriu a la taula LXXIII i es pot observar de manera gràfica el seu increment a mesura que avança l'edat a les figures 44 i 45.

Grups d'edat	TEE			%		
	Homes	Dones	Ambdós sexes	Homes	Dones	Ambdós sexes
De 0 a 4 anys	0	0	0,0	0,0%	0,0%	0,0%
De 5 a 9 anys	0	0	0,0	0,0%	0,0%	0,0%
De 10 a 14 anys	0	0	0,0	0,0%	0,0%	0,0%
De 15 a 19 anys	0	0	0,0	0,0%	0,0%	0,0%
De 20 a 24 anys	0	0	0,0	0,0%	0,0%	0,0%
De 25 a 29 anys	0	0	0,0	0,0%	0,0%	0,0%
De 30 a 34 anys	0	0	0,0	0,0%	0,0%	0,0%
De 35 a 39 anys	0	0,9	0,4	0,0%	1,1%	0,5%
De 40 a 44 anys	3,7	0	1,9	3,9%	0,0%	2,1%
De 45 a 49 anys	2	0	1,0	1,9%	0,0%	1,0%
De 50 a 54 anys	6,3	2,2	4,3	5,8%	2,2%	4,2%
De 55 a 59 anys	10	5,1	7,6	7,8%	4,5%	6,3%
De 60 a 64 anys	1,4	5,6	3,5	1,0%	4,5%	2,6%
De 65 a 69 anys	16,1	9,9	12,8	11,7%	9,0%	10,4%
De 70 a 74 anys	27,8	25,4	26,5	17,5%	21,3%	19,3%
De 75 a 79 anys	57,5	35,4	45,1	27,2%	24,7%	26,0%
De 80 a 84 anys	51,6	33,5	40,6	13,6%	15,7%	14,6%
De 85 a 99 anys	52	41,6	45,2	9,7%	16,9%	13,0%

Taula LXXIII: Incidència del mieloma múltiple en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i gènere.

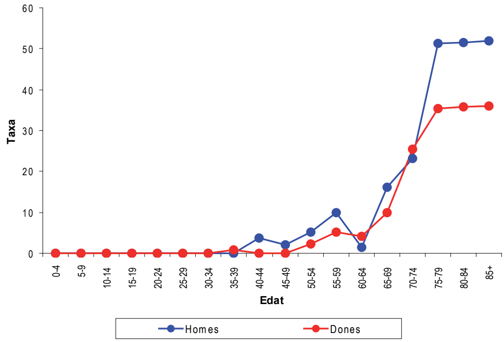


Figura 44: Incidència de mieloma múltiple en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i gènere.

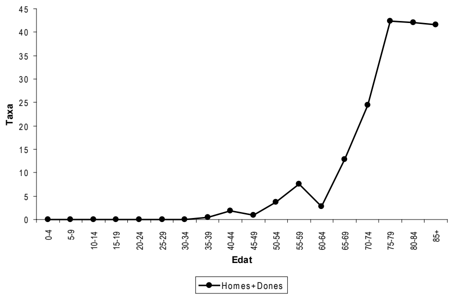


Figura 45: Incidència del mieloma múltiple en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i per a ambdós sexes.

L'edat mitjana al diagnòstic dels pacients afectats per l'MM en el període 1998-2002 va ser de 71,9 anys per als homes i de 75,1 anys per a les dones, amb un rang de 41-98 anys i de 37-90 anys per a homes i dones, respectivament (taula LXXIV).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	71,9	75,1	73,4
Rang	41 – 98	37 – 90	37 – 98

Taula LXXIV: Incidència del mieloma múltiple en el període 1998-2002. Mitjana d'edat i rang d'edats per gènere.

En el quinquenni 1998-2002, el 97,8% de les discràsies de cèl·lules plasmàtiques ho foren en forma d'MM (179 casos), 0,5% leucèmies de cèl·lules plasmàtiques (1 cas), 0,5% plasmocitoma etramedul·lar (1 cas) i 1,1% plasmocitoma SAI (2 casos) (taula LXXV).

Tipus histològic	*N*	*%*
Mieloma múltiple	179	97,8%
Plasmocitoma, SAI	2	1,1%
Plasmocitoma extramedul·lar	1	0,5%
Leucèmia de cels plasmàtiques	1	0,5%

Taula LXXV: Localització anatòmica de les neoplàsies de cèl·lules plasmàtiques en el període 1998-2002.

L'evolució de les taxes ajustades d'incidència d'MM entre els anys 1982 i 2004 mostra una estabilització. En cap d'ambdós sexes per separat hi ha un percentatge anual de canvi estadísticament significatiu i tampoc hi és si s'estudien tots dos sexes conjuntament (figura 46, i taules LXXVI i LXXVII).

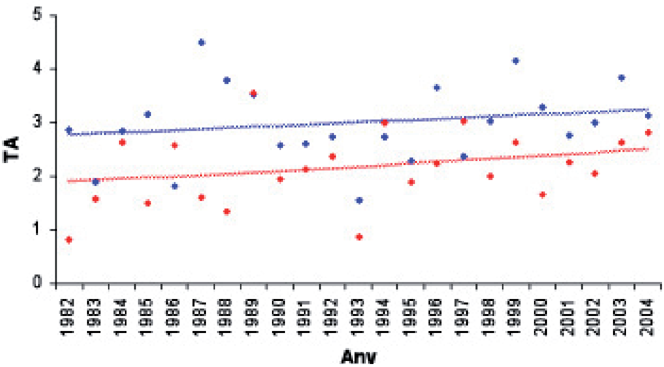


Figura 46: Evolució de les taxes ajustades d'incidència del mieloma múltiple per gènere en el període 1982-2002.

		1982	*1983*	*1984*	*1985*	*1986*	*1987*	*1988*	*1989*	*1990*	*1991*	*1992*	*1993*	*1994*	*1995*	*1996*	*1997*	*1998*	*1999*	*2000*	*2001*	*2002*	*2003*	*2004*
Homes	**N**	10	8	11	13	7	16	16	15	11	13	14	7	13	12	19	14	19	22	20	19	23	27	16
	TB	3,9	3,1	4,3	5,0	2,7	6,1	6,0	5,6	4,1	4,8	5,1	2,5	4,6	4,2	6,7	4,9	6,6	7,5	6,7	6,3	7,4	8,4	4,8
	TA	2,9	1,9	2,8	3,2	1,8	4,5	3,8	3,5	2,6	2,6	2,7	1,6	2,7	2,3	3,7	2,4	3,0	4,2	3,3	2,8	3,0	3,8	3,1
Dones	**N**	4	8	11	8	13	7	9	18	10	10	13	5	16	11	13	20	14	21	13	19	22	17	25
	TB	1,5	3,1	4,2	3,0	4,9	2,6	3,3	6,6	3,6	3,6	4,7	1,8	5,6	3,8	4,5	6,9	4,8	7,1	4,3	6,2	7,1	5,3	7,6
	TA	0,8	1,6	2,6	1,5	2,6	1,6	1,3	3,6	2,0	2,1	2,4	0,9	3,0	1,9	2,2	3,0	2,0	2,6	1,7	2,3	2,1	2,6	2,8

Taula LXXVI: Evolució de la incidència del mieloma múltiple per gènere en el període 1982-2004 (N: nombre de casos, TB: taxa bruta, TA: taxa ajustada).

	PAC	*IC95%*
Homes	0,7	(-0,8 – 2,3)
Dones	1,3	(-0,8 – 3,3)
Ambdós sexes	1,0	(-0,3 – 2,3)

Taula LXXVII: Tendència de la incidència del mieloma múltiple en el període 1982-2004.

La projecció del nombre de casos incidents per als anys 2010 i 2015 és de 27 i 30 per als homes, i de 26 i 30 per a les dones, respectivament (taula LXXVIII i figura 47).

La taxa bruta estimada per als anys 2010 i 2015 és de 6,7 i 6,9 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és de 6,5 i 6,9 casos/100.000 habitants/any, respectivament (taula LXXVIII).

La projecció de la taxa ajustada per als anys 2010 i 2015 és de 3,4 i 3,5 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és de 2,5 i 2,6 casos/100.000 habitants/any, respectivament (taula LXXVIII).

Si es compten ambdós sexes conjuntament, el nombre de casos incidents estimats és de 53 i 60 casos/100.000 habitants/any, la taxa bruta és de 6,6 i 7,4 casos/100.000 habitants/any, i la taxa ajustada és de 2,9 i 3,0 casos/100.000 habitants/any per als anys 2010 i 2015, respectivament (taula LXXVIII).

		1998-2002	*2010*	*2015*
Homes	N	20,6	27	30
	TB	6,9	6,7	6,9
	TA	3,2	3,4	3,5
Dones	N	17,8	26	30
	TB	5,9	6,5	6,9
	TA	2,1	2,5	2,6
Ambdós sexes	N	38,4	53	60
	TB	6,4	6,6	7,4
	TA	2,7	2,9	3,0

Taula LXXVIII: Incidència del mieloma múltiple en el període 1998-2002 i projecció per als anys 2010 i 2015.

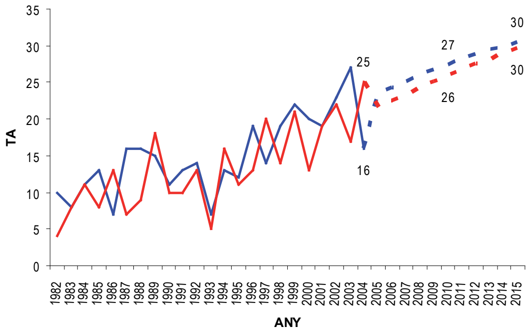


Figura 47: Projecció del nombre de casos incidents del mieloma múltiple per gènere en el període 2004-2015.

4.3.2 Mortalitat

Durant el quinquenni 1998-2002 varen morir 126 pacients afectats per l'MM, 55 homes i 71 dones. La mitjana de casos morts per any va ser d'11 homes i 14,2 dones (25,2 si es compten ambdós sexes conjuntament) (taula LXXIX).

La taxa bruta de mortalitat va ser de 3,69 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 4,72 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta de mortalitat va ser de 4,24 casos/100.000 habitants/any (taula LXXIX).

La taxa ajustada de mortalitat va ser d'1,58 casos/100.000 habitants/any per als homes i d'1,73 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa ajustada de mortalitat va ser d'1,64 casos/100.000 habitants/any (taula LXXIX).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de morts	11	14,2	25,2
Taxa bruta	3,69	4,72	4,24
Taxa ajustada	1,58	1,73	1,64

Taula LXXIX: Mortalitat del mieloma múltiple en el període 1998-2002.

La mitjana d'edat al moment de la mort dels pacients amb MM va ser de 74,3 anys per als homes (rang de 41-98 anys) i de 75,4 per a les dones (rang de 52-93 anys). Si es consideren ambdós sexes conjuntament, la mitjana d'edat a la mort va ser de 74,9 anys amb un rang de 41-98 anys (taula LXXX).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	74,3	75,4	74,9
Rang	41 – 98	52 - 93	41 - 98

Taula LXXX: Mortalitat del mieloma múltiple en el període 1998-2002. Mitjana d'edat i rang d'edats per gènere.

L'evolució de la taxa ajustada de mortalitat de l'MM entre els anys 1982 i 2004 mostra una estabilització en el sexe masculí, amb un percentatge anual de canvi (PAC) de 0,7% (IC95%: -1,3 – 2,8), mentre que en les dones hi ha un increment significatiu de la mortalitat, amb un PAC del 3,0% (IC95%: 1,0 – 5,2). Si es prenen en conjunt ambdós sexes, hi ha un augment estadísticament significatiu de la taxa ajustada de mortalitat, amb un PAC de l'1,6% (IC95%: 0,1 – 3,1) (taules LXXXI i LXXXII, i figura 48).

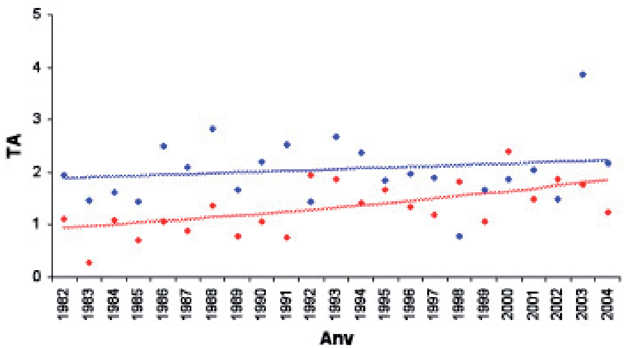


Figura 48: Evolució de les taxes ajustades de mortalitat del mieloma múltiple per gènere en el període 1982-2004.

		1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Homes	N	7	6	7	5	10	8	12	8	10	13	8	11	10	10	11	12	5	11	11	14	14	26	15
	TB	2,7	2,3	2,7	1,9	3,8	3,0	4,5	3,0	3,7	4,8	2,9	4,0	3,6	3,5	3,9	4,2	1,7	3,8	3,7	4,6	4,5	8,1	4,5
	TA	1,9	1,5	1,6	1,4	2,5	2,1	2,8	1,7	2,2	2,5	1,5	2,7	2,4	1,8	2,0	1,9	0,8	1,7	1,9	2,0	1,5	3,9	2,2
Dones	N	6	1	5	5	6	5	9	4	7	5	13	11	7	11	11	6	13	10	17	12	19	15	1,1
	TB	2,3	0,4	1,9	1,9	2,3	1,9	3,3	1,5	2,6	1,8	4,7	3,9	2,5	3,8	3,8	2,1	4,4	3,4	5,7	3,9	6,1	4,7	3,3
	TA	1,1	0,3	1,1	0,7	1,1	0,9	1,4	0,4	1,1	0,7	1,9	1,9	1,4	1,7	1,3	1,2	1,8	1,1	2,4	1,5	1,9	1,8	1,2

Taula LXXXI: Evolució de les taxes de mortalitat del mieloma múltiple per gènere en el període 1982-2004 (nombre de morts/any, taxa bruta i taxa ajustada).

	PAC	*IC95%*
Homes	0,7	(-1,3 – 2,8)
Dones	3,0	(1,0 – 5,2) *
Ambdós sexes	1,6	(0,1 – 3,1) *

Taula LXXXII: Tendència de la mortalitat del mieloma múltiple en el període 1982-2004.

4.3.3 Supervivència

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats d'MM en el quinquenni *1985-1989* va ser de 61,9%, 34,9%, 17,5% i 1,6%, respectivament, per als homes; de 68,0%, 42,0%, 26,0%, 12,0% per a les dones, i de 64,6%, 38,1%, 21,2% i 6,2% per a ambdós sexes conjuntament. Per al mateix període, la supervivència relativa va ser de 63,4%, 38,4%, 20,3% i 2,1% per al sexe masculí; de 69,6%, 45,0%, 29,1% i 14,4% per al sexe femení, i de 66,2%, 41,4%, 24,3% i 7,7% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el període *1990-1994* va ser de 55,7%, 32,8%, 21,3% i 8,2%, respectivament, per als homes; de 75,4%, 49,2%, 27,9% i 13,1% per a les dones, i de 65,6%, 41%, 24,6% i 10,7% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 57,9%, 36,6%, 25,4% i 12,6% per al sexe masculí; de 76,8%, 52%, 30,9% i 16,1% per al sexe femení, i de 67,4%, 44,4%, 28,3% i 14,7% per a ambdós sexes conjuntament.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el període *1995-1999* va ser de 70,3%, 37,8%, 24,3% i 2,6%, respectivament, per als homes; de 68,9%, 41,9%, 31,1% i 13,1% per a les dones, i de 69,6%, 39,9%, 27,7% i 7,1% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 72,2%, 41,9%, 29,3% i 4,1% per al sexe masculí; de 70,8%, 45,4%, 34,9% i 17,3% per al sexe femení, i de 71,7%, 43,7%, 32,3% i 10,2% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres i cinc anys dels pacients diagnosticats en el període *2000-2004* va ser de 61,4%, 38,8% i 21,3%,

respectivament, per als homes; de 66,7%, 37,9% i 25,4% per a les dones, i de 64%, 38,4% i 23,3% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres i cinc anys va ser de 64,1%, 44,5% i 27,2% per al sexe masculí; de 69,3%, 43,2% i 31% per al sexe femení, i de 66,9%, 44% i 29,1% per a ambdós sexes (taula LXXXIII i figures 49 50 i 51).

	1 any		*3 anys*		*5 anys*		*10 anys*	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Homes								
1985-1989	61,9	63,4	34,9	38,4	17,5	20,3	1,6	2,1
1990-1994	55,7	57,9	32,8	36,6	21,3	25,4	8,2	12,6
1995-1999	70,3	72,2	37,8	41,9	24,3	29,3	2,6	4,1
2000-2004	61,4	64,1	38,8	44,5	21,3	27,2	-	-
Dones								
1985-1989	68	69,6	42	45	26	29,1	12	14,4
1990-1994	75,4	76,8	49,2	52	27,9	30,9	13,1	16,1
1995-1999	68,9	70,8	41,9	45,4	31,1	34,9	13,1	17,3
2000-2004	66,7	69,3	37,9	43,2	25,4	31	-	-
Ambdós sexes								
1985-1989	64,6	66,2	38,1	41,4	21,2	24,3	6,2	7,7
1990-1994	65,6	67,4	41	44,4	24,6	28,3	10,7	14,7
1995-1999	69,6	71,7	39,9	43,7	27,7	32,3	7,1	10,2
2000-2004	64	66,9	38,4	44	23,3	29,1	-	-

Taula LXXXIII: Evolució de la supervivència del mieloma múltiple per gèneres i quinquennis en el període 1985-2004.

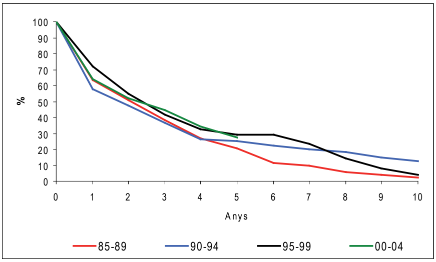


Figura 49: Corbes de supervivència relativa del mieloma múltiple per períodes del 1985-2004 en homes.

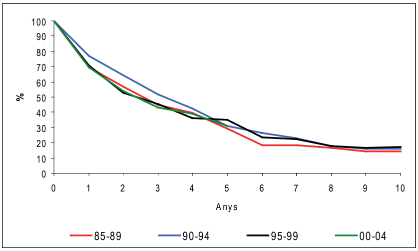


Figura 50: Corbes de supervivència relativa de mieloma múltiple per períodes del 1985-2004 en dones.

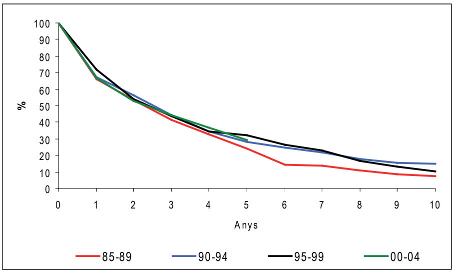


Figura 51: Corbes de supervivència relativa del mieloma múltiple per períodes del 1985-2004per a ambdós sexes.

Si es té en compte l'edat, agafant com a punt de tall els 55 anys, la supervivència observada a cinc anys per al període 1995-1999 per als individus de menys de 55 anys és del 38,5% (37,5% en homes i 40,0% en dones), mentre que per als individus de 55 o més anys és del 26,1% (22,7% en homes i 29,9% en dones). La supervivència relativa a cinc anys per al

mateix període per als individus de menys de 55 anys és del 38,9% (38,1% en homes i 40,2% en dones), mentre que per als individus de 55 o més anys és del 31,1% (28,2% en homes i 33,3% en dones) (taula LXXXIV).

	< 55 anys		*>= 55 anys*	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Homes	37,5	38,1	22,7	28,2
Dones	40,0	40,2	29,4	33,3
Ambdós sexes	38,5	38,9	26,1	31,1

Taula LXXXIV: Supervivència del mieloma múltiple a cinc anys per edat. Menors i majors de 55 anys. Període 1995-1999. Homes, dones i ambdós sexes.

4.3.4 Prevalença

La taxa de prevalença a 31 de desembre de l'any 2004 és de 15,8 casos per 100.000 homes i de 18,4 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença és de 17,1 casos per 100.000 habitants (taula LXXXV).

El nombre de casos prevalents a 31 de desembre de l'any 2004 és de 54 casos per als homes, de 62 casos per a les dones i de 116 casos per a ambdós sexes conjuntament (taula LXXXV).

	Taxa	*Nombre de casos*
Homes	15,8	54
Dones	18,4	62
Ambdós sexes	17,1	116

Taula LXXXV: Taxa de prevalença i nombre de casos prevalents del mieloma l'any 2004.

La projecció de la taxa de prevalença a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015 és de 15,9 i 16,5 casos per 100.000 homes, respectivament, i de 18,9 i 20,2 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença per a les esmentades dates és de 17,4 i 18,3 casos per 100.000 habitants (taula LXXXVI).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	15,8	15,9	16,5
Dones	18,4	18,9	20,2
Ambdós sexes	17,1	17,4	18,3

Taula LXXXVI: Taxa prevalença del mieloma l'any 2004 i projecció per als anys 2010 i 2015.

La projecció del nombre de casos prevalents a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015 és de 65 i 72 casos, respectivament, per als homes, i de 75 i 86 casos per a les dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, el nombre de casos prevalents per a les esmentades dates és de 140 i 159, respectivament (taula LXXXVII).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	54	65	72
Dones	62	75	86
Ambdós sexes	116	140	159

Taula LXXXVII: Projecció del nombre de casos prevalents per 100.000 habitants del mieloma, els anys 2010 i 2015.

4.3.5 Índexs de qualitat

La proporció de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció (%DCO: *Death Certificate Only*) va ser del 3,9% per al període 1988-1992, del 4,6 per al període 1993-1997 i del 4,2% per al període 1998-2002. El percentatge de casos amb verificació histològica (%VH) va ser del 91,5% per al període 1988-1992, del 94,6% per al període 1993-1997 i del 93,2% per al període 1998-2002. El quocient mortalitat/incidència (%M/I) va ser de 69% per al període 1988-1992, de 76,9% per al període 1993-1997 i de 65,6% per al període 1998-2002. El percentatge de casos sense edat coneguda va ser del 0% en tots tres períodes (taula LXXXVIII).

	%DCO	*%VH*	*%M/I*	*%SEC*
1988-1992	3,9	91,5	69	0
1993-1997	4,6	94,6	76,9	0
1998-2002	4,2	93,2	65,6	0

Taula LXXXVIII: Índex de qualitat del mieloma múltiple per períodes. %DCO: percentatge de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció. %VH: percentatge de casos amb verificació histològica. %SEC: percentatge de casos sense edat coneguda.

4.3.6 Discussió

A les comarques de Tarragona, la incidència d'MM es troba en una posició intermèdia-baixa respecte als diferents registres mundials. En els homes, la taxa ajustada és de 3,2 casos/100.000 habitants/any i de 2,1 casos/100.000 habitants/any per a les dones, que és una xifra molt semblant a la majoria de registres de l'Estat espanyol i europeus. Com es pot comprovar a les figures 52 i 53, les taxes d'incidència més altes del món les presenten la població de raça negra dels EUA (SEER), tant per a homes com per a dones; unes xifres que tripliquen les de la zona geogràfica que és objecte d'aquesta tesi i, en general, a les de la població de raça caucàsica mundial. Pel contrari, les xifres més baixes es troben als registres asiàtics i africans, amb taxes ajustades entre 0,6 i 1,5 (Curado MP, 2007). Als països com Egipte, l'Índia, Tailàndia, Malàisia, Turquia, Perú, Kuwait, etc., les xifres baixes en la incidència poden ser un artefacte degut al subdiagnòstic, ja que les tècniques d'immunoelectroforesi no estan, ni de bon tros, a l'abast de la majoria de la població.

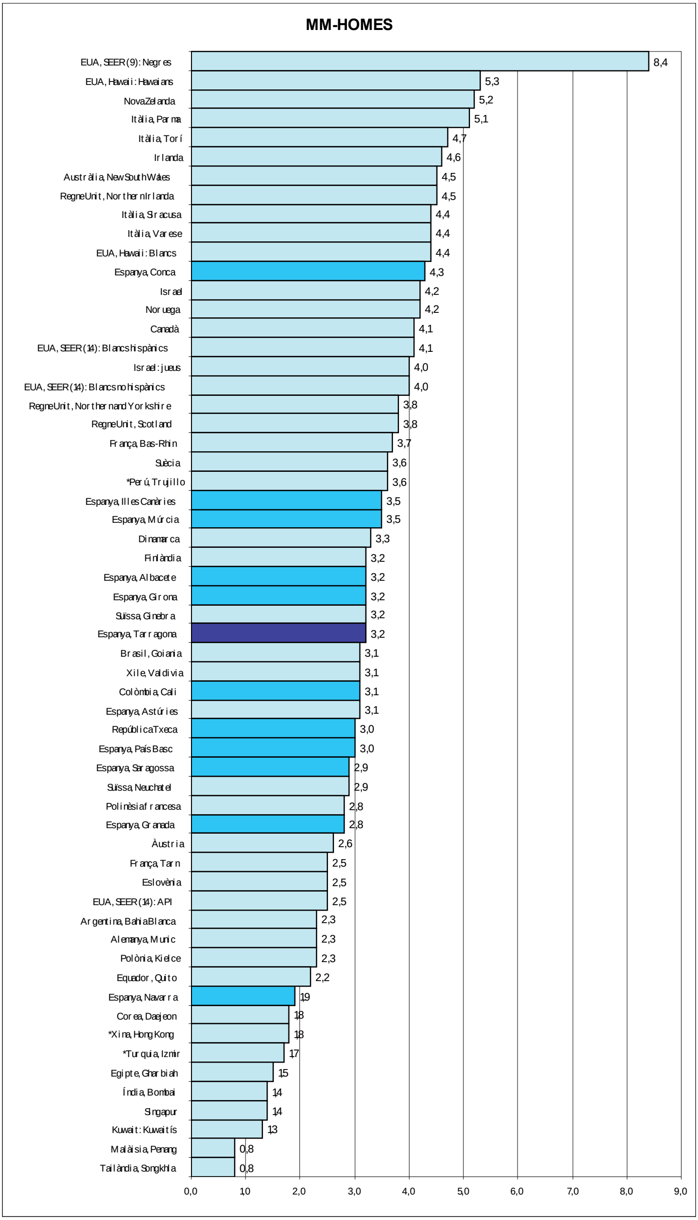


Figura 52: Comparació de la incidència del mieloma múltiple en homes. CIFC-IX.

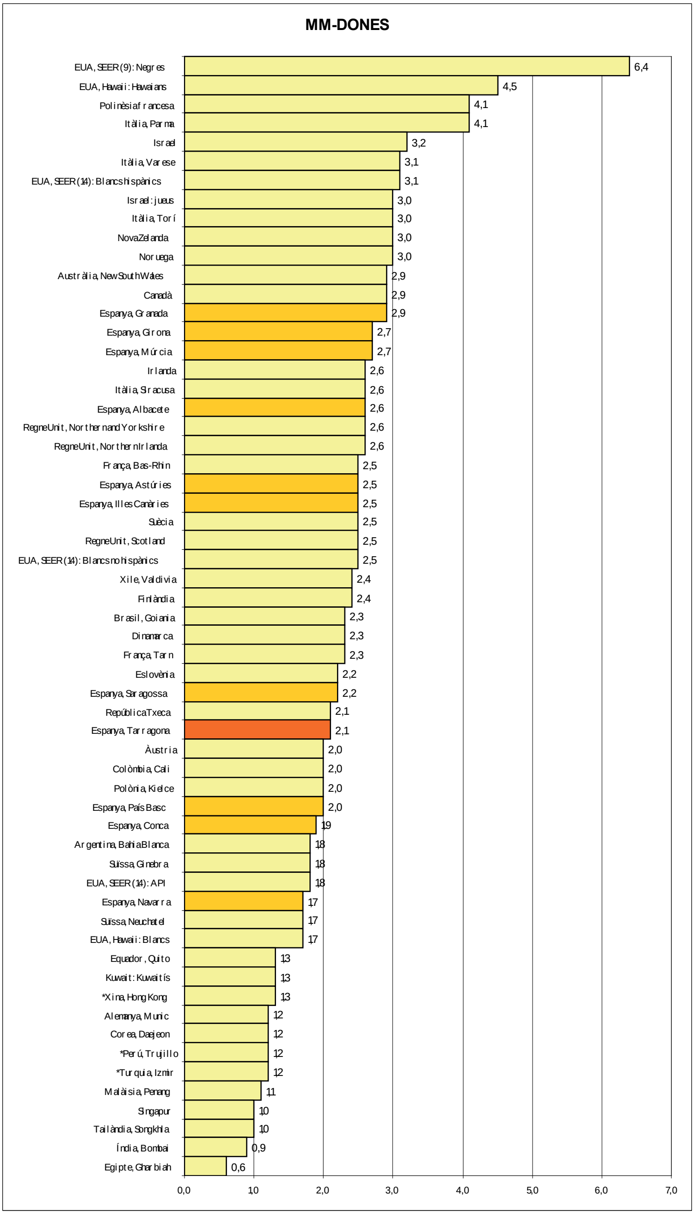


Figura 53: Comparació de la incidència del mieloma múltiple en dones. CIFC-IX.

Segons les nostres dades, per al període 1998-2002, la probabilitat que un individu sigui diagnosticat de mieloma des del naixement fins als 74 anys és de 0,34% en els homes i de 0,25% en les dones (0,29% per a ambdós sexes conjuntament). Les dades del SEER (2001-2005) donen xifres del 0,62% per a ambdós sexes i totes les races en conjunt, que són notablement més altes que les nostres, sobretot pel pes que hi té l'elevada incidència en la raça negra, amb taxes acumulades als 74 anys de l'1% per als homes i del 0,7% per a les dones (SEER, 2009*c*; De Roos AJ, 2006). Quant a la comparació amb els registres europeus, la taxa acumulada als 74 anys de l'MM en el Registre de Càncer de Tarragona es troba a la banda baixa: la majoria tenen xifres per damunt del 0,40% en homes i de 0,30% en dones (Curado MP, 2007).

El mieloma múltiple és lleugerament més freqüent en homes, amb una raó de sexes d'1,2 segons les nostres dades, xifres similars a les d'altres registres europeus (registres anglesos i de Gal·les: ràtio = 1,1) (Cartwright RA, 2002).

La mitjana d'edat al diagnòstic per als pacients afectats per MM a les comarques de Tarragona, en el període 1998-2002, va ser de 71,9 anys per als homes i de 75,1 anys per a les dones (73,4 per a ambdós sexes), i el 85% dels casos es varen diagnosticar a partir dels 65 anys. Les dades americanes del SEER (2001-2005) mostren una mitjana d'edat al diagnòstic de 70 anys (76 anys per als pacients de Tarragona; dada no mostrada) i solament el 64% dels casos es van diagnosticar en individus de més de 65 anys. En el grup d'edat dels 55-64 anys, hi ha representat el 9% de tots els nostres casos, mentre que per al SEER és el 20,3% (SEER, 2009*c*). No sembla probable que la diferència d'edat al diagnòstic entre les nostres dades i les del SEER sigui deguda a un retard diagnòstic en la població del nostre medi, ja que la política sanitària promou el control analític de la població sana per part de la medicina primària, cosa que possibilita les troballes suggestives de mieloma.

Des del punt de vista de la localització neoplàsica, la immensa majoria es troben afectant la medul·la òssia en forma de mieloma múltiple (97,8%) i sols excepcionalment s'ha diagnosticat algun cas de plasmocitoma (1,6%) o de leucèmia de cèl·lules plasmàtiques (0,5%).

La tendència temporal de la incidència de l'MM a les comarques de Tarragona mostra una estabilització al llarg de tot el període 1982-2004.

Els PAC no són estadísticament significatius en cap d'ambdós sexes per separat, com tampoc ho són quan s'estudien de manera agrupada: homes 0,7 (IC95%: -0,8 – 2,3), dones 1,3 (IC95%: -0,8 – 3,3), ambdós sexes 1,0 (IC95%: -0,3 – 2,3). El sentit de les tendències coincideix amb el que ha succeït a Europa i Àsia, on la incidència de l'MM va augmentar durant els anys setanta i principi dels vuitanta, per estabilitzar-se posteriorment. És molt probable que l'increment fos degut a un fenomen de subdiagnòstic per als mielomes asimptomàtics a causa de la menor profusió i sensibilitat de les proves diagnòstiques analítiques durant els anys setanta. En canvi, la tendència positiva de la incidència es va mantenir a la població blanca i negra de les àrees geogràfiques del SEER fins a l'any 1997 (més marcada a la raça negra), on es detectà un canvi de tendència temporal a partir del qual la taxa d'incidència s'ha estabilitzat. Per a les races asiàtiques de les àrees SEER, la tendència de la incidència de l'MM ha fluctuat de manera important des dels anys setanta fins a final dels noranta, però la tendència neta ha estat globalment estable (Hirabayashi Y, 2008; SEER, 2009*c*).

A les figures 54 i 55 s'observa la comparació gràfica de les taxes ajustades d'incidència per sexes d'una selecció de 13 registres mundials corresponents als períodes 1993-1997 (CIFC-VIII) i 1998-2002 (CIFC-IX).

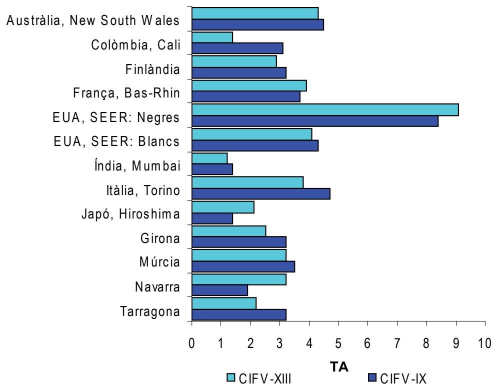


Figura 54: Comparació CIFC-VIII vs. CIFC-IX. Mieloma múltiple en homes. Nota: La taxa ajustada d'incidència que figura al CIFC-IX per a Tarragona és 3,0. En haver-se actualitzat l'RCT fins al 2002, la dada actual és 3,2.

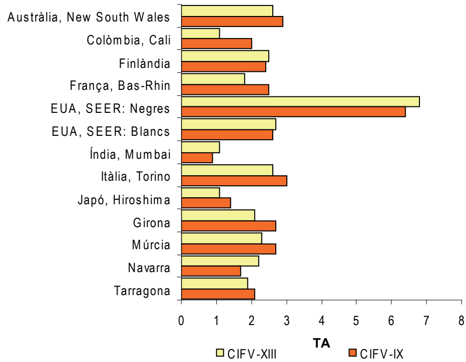


Figura 55: Comparació CIFC-VIII vs. CIFC-IX. Mieloma múltiple en dones. Nota: La taxa ajustada d'incidència que figura al CIFC-IX per a Tarragona és 2,0. En haver-se actualitzat l'RCT fins al 2002, la dada actual és 2,1.

Tenint en compte l'estabilització en la tendència temporal de la incidència, és lògic que la projecció de la taxa ajustada d'incidència per als anys 2010 i 2015 es mantingui en unes xifres molt similars (2,9 i 3,0 casos/100.000 habitants/any, respectivament). El envelliment progressiu de la població en el nostre medi fa que les projeccions de la taxa bruta d'incidència i del nombre de casos incidents augmenti considerablement: es preveu que dels 38,4 casos/any diagnosticats en el període 1998-2002 es passi a 53 casos l'any 2010 i 60 casos l'any 2015.

En l'àrea geogràfica coberta pel Registre de Càncer de Tarragona, la mortalitat de mieloma múltiple en termes de taxa ajustada durant el període 1998-2002 va ser d'1,58 casos/100.000 habitants/any per al sexe masculí, i d'1,73 i 1,64 casos per al sexe femení i per a ambdós sexes, respectivament. Aquestes dades de mortalitat són relativament baixes si es comparen amb les publicades pel SEER del període 2001-2005: per al conjunt de les races la mortalitat és de 4,6 casos/100.000 homes/any i de 3,0 casos/100.000 dones/any. De totes maneres, als EUA, hi ha una gran diferència interracial deguda bàsicament a les diferències en la incidència, de manera que per a la població de raça negra la taxa ajustada de mortalitat és de 8,3 casos/100.000 homes/any i de 6,0 casos/100.000 dones/any, mentre que per als nord-americans d'origen asiàtic i els ha-

bitants de les illes del pacífic és d'1,9 casos/100.000 homes/any i de 1,4 casos/100.000 dones/any.

La tendència de les taxes ajustades de mortalitat de l'MM a la demarcació de Tarragona durant el període 1982-2004 ha experimentat un increment significatiu per a ambdós sexes conjuntament (PAC: 1,6; IC95%: 0,1 – 3,1). Si s'estudien ambdós sexes per separat, es pot comprovar que aquest increment en la mortalitat ha estat sobretot a càrrec del sexe femení (PAC: 3,0; IC95%: 1,0 – 5,2), mentre que aquesta s'ha mantingut estable per al sexe masculí (PAC: 0,7; IC95%: -1,3 – 2,8). Per a la població de les àrees del SEER, les tendències de la mortalitat van ser significativament positives en el període 1975-1994 (PAC: 1,4), per convertir-se en negatives en el període 1994-2002 (PAC: -0,7). De totes maneres, aquest descens en la mortalitat a partir de l'any 1994 sols és significatiu per als homes (SEER, 2009*c*). Intentar donar una explicació de les diferències que hi ha entre les tendències de la mortalitat de l'MM, primer entre homes i dones de l'RCT, i, segon, entre les dades de l'RCT i les del SEER pot ser complex i aventurat, tenint en compte el relatiu baix nombre de morts d'MM a la demarcació de Tarragona (una mitjana de 25,2 casos anuals en el període 1998-2002), de manera que una variació de pocs casos pot ocasionar canvis percentuals importants. Sembla, però, coincidir que la mortalitat per MM evoluciona més favorablement en els homes que en les dones.

La mitjana d'edat en el moment de la mort dels pacients afectats per MM de la nostra població en el període 1998-2002 va ser de 74,9 anys (rang: 41 – 98). L'estudi d'ambdós sexes per separat mostra una mitjana d'edat de 74,3 anys (rang: 41 – 98) per als homes i de 75,4 anys (rang: 52 – 93) per a les dones. Les dades del SEER per al període 2001-2005 són similars a les nostres, però amb una mitjana d'edat al moment de la mort de 74 anys per a ambdós sexes conjuntament (SEER, 2009*c*), que és una mica inferior a la nostra (77 anys; dada no mostrada).

La supervivència relativa a un, tres i cinc anys per al darrer període estudiat a la demarcació de Tarragona (2000-2004) va ser de 64,1%, 44,5% i 27,2% per al sexe masculí; de 69,3%, 43,2% i 31% per al sexe femení, i de 66,9%, 44% i 29,1% per a ambdós sexes conjuntament.

Per als pacients diagnosticats en el període 1995-1999 la supervivència relativa a un, tres i cinc anys va ser de 72,2%, 41,9% i 29,3% per al

sexe masculí, i de 70,8%, 45,4% i *39,9%* per al sexe femení. Per a ambdós sexes conjuntament, la supervivència relativa a un, tres i cinc anys va ser de 71,7%, 43,7% i *32,3%*. La comparació de les xifres de supervivència relativa a cinc anys ajustada per edat[2] per a aquest període amb diferents països europeus (EUROCARE 4) i amb les dades del SEER es pot veure a la figura 56, on Tarragona ocupa una posició intermèdia (excepte Tarragona, SEER i el global d'Europa, les taxes dels diferents països s'han sobreajustat per edat, i això comporta, en general, un increment d'un o dos punts sobre la resta) (figura 56).

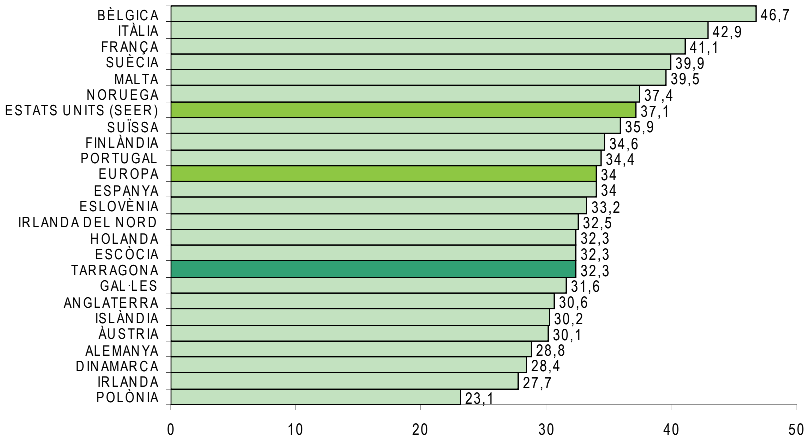


Figura 56: Supervivència relativa a cinc anys del mieloma múltiple en el període 1995-1999. Registres europeus, Tarragona, Espanya, Europa i SEER.

Nota: Les xifres per al total d'Europa, Estats Units (SEER) i Tarragona no estan ajustades per edat. Les dades de cada país europeu estan ajustades per edat a partir de la base de dades de l'EUROCARE, i poden haver-hi petites diferències amb les anteriors.

Les dades poblacionals de supervivència dels diferents països del món han experimentat millores molt minses durant els darrers trenta anys. L'MM és una neoplàsia limfoide incurable de curs més o menys indolent, amb una mitjana de supervivència que oscil·la entre tres i quatre anys, i, per tant, la intenció terapèutica és pal·liativa. Com s'ha co-

2 Ajustat a la piràmide d'edat dels casos a partir de la base de dades de l'EUROCARE.

mentat en l'apartat de la «Introducció», els intents d'intensificar la dosi dels règims quimioteràpics han resultat infructuosos en termes de supervivència global en tres metanàlisis (Myeloma Trialists' Collaborative Group, 1998; Koreth J, 2007; Kumar A, 2009) i no ha estat fins ben entrada la dècada actual que una sèrie de fàrmacs diferents dels citostàtics convencionals (bortezomib, talidomida i lenalidomida) han aconseguit els primers beneficis en supervivència per als pacients amb MM en el si d'assajos clínics (San Miguel JF, 2008; Facon T, 2007).

Alguns autors escandinaus han volgut relacionar algunes millores observades en la supervivència poblacional dels pacients amb MM durant la dècada dels noranta i principi de l'any 2000 amb la introducció dels tractaments amb quimioteràpia a altes dosis amb rescat hemopoètic (Lenhoff S, 2006; Turesson I, 2010). Kristinsson i col·laboradors van estudiar la supervivència dels 14.381 pacients amb MM diagnosticats a Suècia durant el període 1973-2003 i varen observar que en els pacients de menys de 70 anys hi havia hagut un increment en la supervivència relativa a cinc anys i en els de menys de 60 anys d'edat aquestes diferències s'observaven també a deu anys (Kristinsson SY, 2007). Val a dir que aquest estudi va observar únicament aquells malalts que havien sobreviscut més d'un mes a partir del diagnòstic d'MM i, per tant, cometia una selecció positiva, rebutjant els pacients més greus d'entrada. S'exclouen, doncs, aquells individus que probablement més es beneficien d'un bon tractament de suport de les infeccions, les fractures òssies, l'hipercalcèmia i la insuficiència renal, situacions el tractament de les quals ha millorat de manera important durant els darrers trenta anys. Pot ser, també, que en els darrers anys de l'estudi es comencessin a manifestar, a més de les millores en el tractament de suport, els beneficis de la talidomida, que ja estava aprovada com a fàrmac de segona línia en l'MM.

En el nostre medi, els procediments de quimioteràpia a altes dosis per als pacients d'MM de menys de 65 anys no ha estat una opció terapèutica absolutament generalitzada. Alguns dels professionals dedicats a tractar aquesta malaltia ens hem mantingut crítics amb la falta d'evidència científica que donava suport a tractament amb quimioteràpia d'intesificació i, per tant, els nostres pacients han estat tractats amb quimioteràpia estàndard (majoritàriament amb melfalan i prednisona) durant tot el període d'estudi (1980-2004).

A la taula LXXXIX s'observa la comparació de la supervivència relativa a cinc anys per als pacients amb diagnòstic d'MM a les comarques de Tarragona i a Europa (mitjana europea), publicada en les darreres tres versions del projecte EUROCARE. Es pot comprovar que la supervivència relativa ha millorat de manera moderada entre el període 1985-1989 i els subsegüents, i que, en el nostre cas, ha estat sempre lleugerament superior en les dones que en els homes.

A les comarques de Tarragona només el 15% dels pacients amb MM tenen menys de 65 anys. Aquest subgrup és el que en algun dels centres de la demarcació ha pogut haver estat tractat amb quimioteràpia a altes dosis o bé haver estat derivat a un altre hospital perquè se li apliqui aquest procediment. La petita millora en la supervivència relativa entre el període 1985-1989 i el conjunt dels tres següents (1990-1994, 1995-1999 i 2000-2004) no pot ser imputada a la generalització de les teràpies d'intensificació de quimioteràpia per diferents motius: primer, perquè el nombre de pacients trasplantats seria molt baix. Segon, perquè s'ha demostrat la falta de benefici en termes de supervivència global d'aquests procediments (nivell d'evidència I: metanàlisi d'assajos fase III). Tercer, perquè la millora es va començar a evidenciar en el període 1990-1994 quan els casos de trasplantament eren encara anecdòtics, i a més, la tendència mínimament positiva quant a la supervivència relativa no es manté a través dels tres darrers períodes (entre 1990 i 2004), que és quan suposadament el nombre de pacients tractats amb aquest procediment hauria d'haver augmentat de manera progressiva. Quart, perquè des de l'any 1985 hi ha hagut a la nostra comunitat millores importants en el tractament de les infeccions i de les complicacions metabòliques, renals i esquelètiques dels pacients amb mieloma (política antibiòtica, unitats de cures intensives, serveis de nefrologia, generalització de l'ús dels difosfonats, millor dotació de recursos tècnics i humans dels serveis d'oncologia, radioteràpia i hematologia, millores en el tractament ortopèdic de les fractures, etc.) que poden haver contribuït al petit augment de supervivència. I, finalment, la possibilitat que el diagnòstic del mieloma es faci cada vegada en estadis més precoços per mor de la generalització de les analítiques de control a la població sana, de manera que la supervivència augmenti de manera artificial en avançar-se el diagnòstic en el temps (biaix tipus *lead time*).

Alguns autors han observat que l'edat és un factor pronòstic per a la supervivència en l'MM, amb un punt de tall als 50 anys (Ludwig H, 2008). Atès que el percentatge de pacients amb MM que es troben per sota d'aquesta edat és molt petit (3,5% a la nostra sèrie), hem fet l'estudi amb el punt de tall als 55 anys, per tal de poder incloure un major nombre de casos en el grup dels més joves (8%). L'estudi de la supervivència relativa a cinc anys en el període 1995-1999 per als individus de menys de 55 anys és del 38,9% (38,1% en homes i 40,2% en dones), mentre que per als individus de 55 o més anys és del 31,1% (28,2% en homes i 33,3% en dones). Les nostres dades estan, doncs, en consonància amb la literatura esmentada.

		RCT (% sup. rel. 5a)	*EUROCARE (% sup. rel. 5a)*
1985-1989	Homes	20,3	31
	Dones	29,1	28
	Ambdós sexes	*24,3*	*29*
1990-1994	Homes	25,4	31
	Dones	30,9	34
	Ambdós sexes	*28,3*	*33*
1995-1999	Homes	29,3	34,7
	Dones	34,9	33,4
	Ambdós sexes	32,3	34,0
2000-2004	Homes	27,2	-
	Dones	31,0	-
	Ambdós sexes	*29,1*	-

Taula LXXXIX: Supervivència relativa del mieloma múltiple per als períodes 1985-1989, 1990-1994 i 1995-1999 a Tarragona i a Europa (EUROCARE 2, 3 i 4), i període 2000-2004 per a Tarragona.

La taxa de prevalença de l'MM a les comarques de Tarragona a 31 de desembre de l'any 2004 és de 15,8 casos per 100.000 homes i de 18,4 casos per 100.000 dones (17,1 casos per 100.000 habitants per a ambdós

sexes conjuntament), amb un nombre de casos prevalents de 54, 62 i 116 per a homes, dones i ambdós sexes, respectivament.

Per poder comparar les nostres dades de prevalença de l'MM amb les d'altres llocs del món utilitzarem les taxes de prevalença per 100.000 habitants i es pot comprovar que no difereixen gaire de les de la població caucàsica de les àrees geogràfiques cobertes pel programa SEER americà. Segons dades del SEER, la taxa de prevalença a 1 de gener de 2006 (ajustada per a la població estàndard dels EUA de l'any 2000) és de 17,8 casos per 100.000 habitants (ambdós sexes). Per a la població blanca és de 16,6 casos per 100.000 habitants, mentre que per a la població de raça negra és de 34,8, i per a l'asiàtica és d'11,3 casos per 100.000 habitants (SEER, 2009*c*).

La projecció dels casos prevalents d'MM per als anys 2010 i 2012 és de 140 i 159 casos per a ambdós sexes, respectivament. Tot i que és un tumor amb una edat mitjana al diagnòstic molt elevada i que incideix en una àrea geogràfica amb una piràmide de població envellida, la seva elevada letalitat fa que les taxes projectades de prevalença no siguin excessivament altes. De tota manera, aquests resultats podrien estar infravalorats, ja que en els darrers anys s'ha iniciat un gir positiu en el tractament de l'MM amb l'addició de nous fàrmacs a la quimioteràpia convencional, que podrien comportar una cronificació de la malaltia mielomatosa i, per tant, augmentar-ne els casos prevalents (San Miguel JF, 2008; Facon T, 2007).

Els índexs de qualitat de les dades de l'MM són els esperables per a un tumor amb elevada letalitat, una mitjana d'edat al diagnòstic molt avançada (73,4 anys en el període 1998-2002), i amb la possibilitat d'efectuar un diagnòstic relativament acurat per procediments clínics, radiològics i bioquímics exclusivament. El percentatge de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció oscil·la entre 4-5%, amb un percentatge de verificació histològica entre 91-95%, i amb un %M/I proper al 70%. La proporció de casos sense edat coneguda del 0% dóna fe de l'elevada qualitat de les dades del registre.

4.4 Leucèmia limfàtica aguda

4.4.1 Incidència i projecció, 2010-2015

En el quinquenni 1998-2002 es varen diagnosticar 36 casos d'LLA (21 homes i 15 dones), amb una mitjana de 7,2 nous casos/any (4,2 casos/any en homes i 3,0 casos/any en dones) (taula XC).

La taxa bruta d'incidència va ser d'1,4 casos/100.000 habitants/any per als homes i d'1,0 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta d'incidència va ser d'1,2 casos/100.000 habitants/any. La raó de sexes va ser d'1,4 a favor del sexe masculí (taula XC).

La taxa ajustada d'incidència va ser d'1,7 casos/100.000 habitants/any, tant per als homes com per a les dones i per a ambdós sexes (taula XC).

La taxa acumulada als 74 anys, és a dir, la probabilitat que té una persona de desenvolupar una LLA des que neix fins als 74 anys d'edat, és del 0,11% en els homes i del 0,09% en les dones. Considerats ambdós sexes de manera conjunta, la taxa acumulada als 74 anys és del 0,10% (taula XC).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de casos/any	4,2	3,0	7,2
Taxa bruta	1,4	1,0	1,2
Taxa ajustada	1,7	1,7	1,7
Taxa acumulada	0,11	0,09	0,10
Raó de sexes			1,4

Taula XC: Incidència de la leucèmia limfoide aguda en el període 1998-2002.

La distribució de la incidència segons els diferents grups d'edat (taxes específiques per edat) és la que es descriu a la taula XCI, i es pot observar de manera gràfica la major incidència en nens i en vells a les figures 57 i 58.

Grups d'edat	*TEE*			*%*		
	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*	*Homes*	*Dones*	*Ambdós sexes*
De 0 a 4 anys	1,4	8,9	5	4,8%	40,0%	19,4%
De 5 a 9 anys	5,6	1,5	3,6	19,0%	6,7%	13,9%
De 10 a 14 anys	3,8	1,3	2,6	14,3%	6,7%	11,1%
De 15 a 19 anys	1	0	0,5	4,8%	0,0%	2,8%
De 20 a 24 anys	1,7	0,9	1,3	9,5%	6,7%	8,3%
De 25 a 29 anys	0,8	0	0,4	4,8%	0,0%	2,8%
De 30 a 34 anys	0,8	0,9	0,8	4,8%	6,7%	5,6%
De 35 a 39 anys	0,9	0,9	0,9	4,8%	6,7%	5,6%
De 40 a 44 anys	1,8	0,9	1,4	9,5%	6,7%	8,3%
De 45 a 49 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 50 a 54 anys	1	0	0,5	4,8%	0,0%	2,8%
De 55 a 59 anys	0	1,3	0,6	0,0%	6,7%	2,8%
De 60 a 64 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 65 a 69 anys	0	1,2	0,6	0,0%	6,7%	2,8%
De 70 a 74 anys	3,1	0	1,4	9,5%	0,0%	5,6%
De 75 a 79 anys	2,1	0	0,9	4,8%	0,0%	2,8%
De 80 a 84 anys	0	2,4	1,5	0,0%	6,7%	2,8%
De 85 a 99 anys	5,2	0	1,8	4,8%	0,0%	2,8%

Taula XCI: Incidència de la leucèmia limfoide aguda en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i gènere.

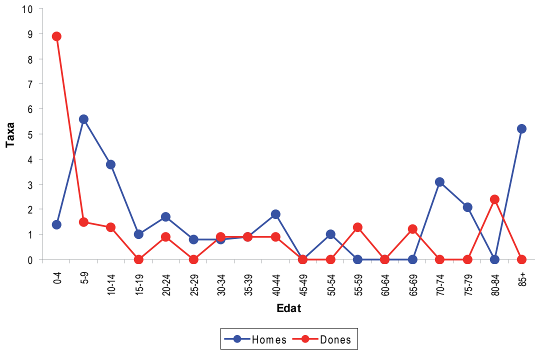


Figura 57: Incidència de la leucèmia limfoide aguda en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i gènere.

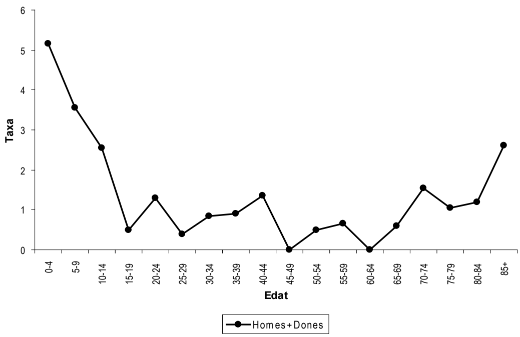


Figura 58: Incidència de la leucèmia limfoide aguda en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i per a ambdós sexes.

L'edat mitjana al diagnòstic dels pacients afectats per LLA en el període 1998-2002 va ser de 31,8 anys per als homes i de 24,7 anys per a les dones, amb un rang de 4-88 anys i de 2-81 anys per a homes i dones, respectivament (taula XCII).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	31,8	24,7	26,3
Rang	4 – 88	2 – 81	2 – 88

Taula XCII: Incidència de la leucèmia limfoide aguda en el període 1998-2002. Mitjana d'edat i rang d'edats per gènere.

Quant a la distribució histològica, la majoria d'LLA varen ser codificades com a leucèmia limfoblàstica de cèl·lules precursores (66,7%). En el 8,3% s'especificava l'estirp T de la leucèmia limfoblàstica de cèl·lules precursores i en l'11,1%, l'estirp B. Un 13,9% es va codificar com a leucèmia tipus Burkitt (taula XCIII).

Tipus histològic	*N*	*%*
Leucèmia de cèl·lules tipus Burkitt	5	13,9%
Leucèmia limfoblàstica de cèl·lules precursores	24	66,7%
Leucèmia limfoblàstica de cèl·lules B precursores	4	11,1%
Leucèmia limfoblàstica de cèl·lules T precursores	3	8,3%

Taula XCIII: Llista d'histologies. Incidència de la leucèmia limfoide aguda en el període 1998-2002.

L'evolució de les taxes ajustades d'incidència de l'LLA entre els anys 1982 i 2004 mostra una estabilització. En cap d'ambdós sexes per separat hi ha un percentatge anual de canvi estadísticament significatiu i tampoc hi és si s'estudien tots dos sexes conjuntament (figura 59 i taules XCIV i XCV).

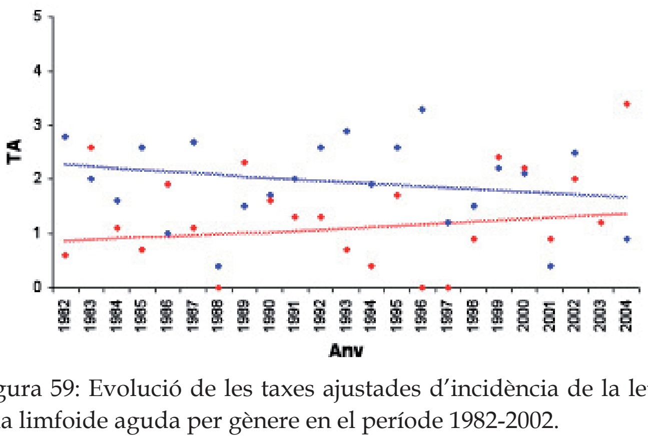


Figura 59: Evolució de les taxes ajustades d'incidència de la leucèmia limfoide aguda per gènere en el període 1982-2002.

		1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Homes	N	7	5	4	7	3	5	1	3	6	4	7	7	5	6	5	3	4	4	4	2	7	4	2
	TB	2,7	1,9	1,5	2,7	1,2	1,9	0,4	1,1	2,2	1,5	2,5	2,5	1,8	2,1	1,8	1	1,4	1,4	1,3	0,7	2,3	1,2	0,6
	TA	2,8	2	1,6	2,6	1	2,7	0,4	1,5	1,7	2	2,6	2,9	1,9	2,6	3,3	1,2	1,5	2,2	2,1	0,4	2,5	1,2	0,9
Dones	N	1	5	2	1	5	3	0	3	3	2	4	2	1	4	0	0	1	4	4	1	5	4	8
	TB	0,4	1,9	0,8	0,4	1,9	1,1	0	1,1	1,1	0,7	1,4	0,7	0,4	1,4	0	0	0,3	1,4	1,3	0,3	1,6	1,3	2,4
	TA	0,6	2,6	1,1	0,7	1,9	1,1	0	2,3	1,6	1,3	1,3	0,7	0,4	1,7	0	0	0,9	2,4	2,2	0,9	2	1,2	3,4

Taula XCIV: Evolució de la incidència de la leucèmia limfàtica aguda per gènere en el període 1982-2004 (N: nombre de casos, TB: taxa bruta, TA: taxa ajustada).

	PAC	*IC95%*
Homes	-1,4	(-4,2 – 1,5)
Dones	2,0	(-8,6 – 13,9)
Ambdós sexes	0,2	(-2,0 – 2,4)

Taula XCV: Tendència de la incidència de la leucèmia limfoide aguda en el període 1982-2004.

La projecció del nombre de casos incidents per als anys 2010 i 2015 és de 4 i 5 per als homes, i de 7 i 8 per a les dones, respectivament (taula XCVI i figura 60).

La taxa bruta estimada per als anys 2010 i 2015 és d'1,1 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és d'1,7 i 1,8 casos/100.000 habitants/any, respectivament (taula XCVI).

La projecció de la taxa ajustada per als anys 2010 i 2015 és d'1,3 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és de 2,2 i 2,7 casos/100.000 habitants/any, respectivament (taula XCVI).

Si es compten ambdós sexes conjuntament, el nombre de casos incidents estimats és d'11 i 12 casos/100.000 habitants/any, la taxa bruta és d'1,4 i 1,5 casos/100.000 habitants/any i la taxa ajustada és d'1,7 i 1,8 casos/100.000 habitants/any per als anys 2010 i 2015, respectivament (taula XCVI).

		1998-2002	*2010*	*2015*
Homes	N/any	4,2	4	5
	TB	1,4	1,1	1,1
	TA	1,7	1,3	1,3
Dones	N/any	3,0	7	8
	TB	1,0	1,7	1,8
	TA	1,7	2,2	2,3
Ambdós sexes	N/any	7,2	11	12
	TB	1,2	1,4	1,5
	TA	1,7	1,7	1,8

Taula XCVI: Incidència de la leucèmia limfoide aguda en el període 1998-2002 i per als anys 2010 i 2015.

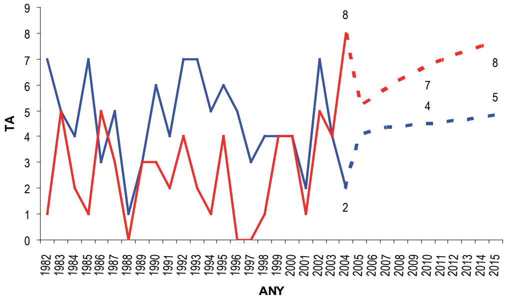


Figura 60: Projecció del nombre de casos incidents de la leucèmia limfoide aguda per gènere en el període 2004-2015.

4.4.2 Mortalitat

Durant el quinquenni 1998-2002 varen morir 21 pacients afectats per LLA, 17 homes i 4 dones. La mitjana de casos morts per any va ser de 3,4 homes i 0,8 dones (4,2 si es compten ambdós sexes conjuntament) (taula XCVII).

La taxa bruta de mortalitat va ser d'1,14 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 0,27 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta de mortalitat va ser de 0,73 casos/100.000 habitants/any (taula XCVII).

La taxa ajustada de mortalitat va ser d'1,28 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 0,22 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa ajustada de mortalitat va ser de 0,75 casos/100.000 habitants/any (taula XCVII).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de casos	3,4	0,8	4,2
Taxa bruta	1,14	0,27	0,73
Taxa ajustada	1,28	0,22	0,75

Taula XCVII: Mortalitat de la leucèmia limfoide aguda en el període 1998-2002.

La mitjana d'edat al moment de la mort dels pacients amb LLA va ser de 35,1 anys per als homes (rang de 5-92 anys) i de 42,3 per a les dones (rang de 18-81 anys). Si es consideren ambdós sexes conjuntament, la mitjana d'edat a la mort va ser de 36,5 anys amb un rang de 5-92 anys (taula XCVIII).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	35,1	42,3	36,5
Rang	5 – 92	18 – 81	5 – 92

Taula XCVIII: Mortalitat de la leucèmia limfoide aguda en el període 1998-2002. Mitjana d'edat i rang d'edats per gènere.

L'evolució de la taxa ajustada de mortalitat de l'LLA entre els anys 1982 i 2004 mostra una estabilització en el sexe masculí, amb un percentatge anual de canvi (PAC) de -0,1% (IC95%: -2,4 – 2,2), igual que entre les dones amb un PAC del 3,0% (IC95%: -0,1 – 6,2). Si es prenen en conjunt ambdós sexes, la TA de mortalitat roman estable durant tot el període, amb un PAC del 0,7% (IC95%: -1,2 – 2,6) (taules XCIX, i C i figura 61).

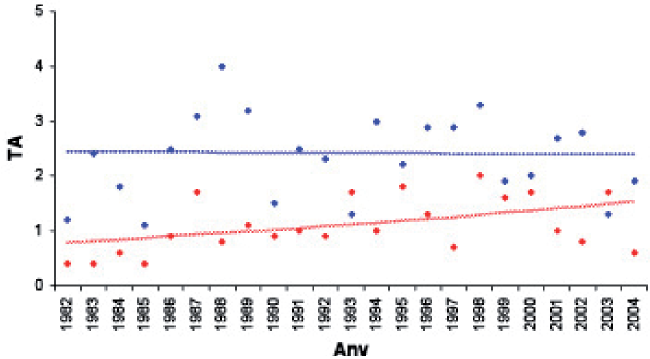


Figura 61: Evolució de les taxes ajustades de mortalitat de la leucèmia limfoide aguda per gènere en el període 1982-2002.

		1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Homes	N	4	2	5	7	3	4	3	1	1	6	1	1	6	3	2	3	1	5	2	4	5	2	1
	TB	1,6	0,8	1,9	2,7	1,2	1,5	1,1	0,4	0,4	2,2	0,4	0,4	2,1	1,1	0,7	1	0,3	1,7	0,7	1,3	1,6	0,6	0,3
	TA	1,6	0,8	1,6	2,5	1,1	1,8	1	0,1	0,3	1,8	0,2	0,4	2,3	0,5	1	0,7	0,7	1,7	0,9	1,6	1,5	0,3	0,3
Dones	N	1	2	2	2	3	5	0	2	2	0	1	1	0	3	1	0	0	1	1	1	1	2	3
	TB	0,4	0,8	0,8	0,8	1,1	1,9	0	0,7	0,7	0	0,4	0,4	0	1	0,3	0	0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,6	0,9
	TA	0,5	1,1	1,1	0,8	1,4	2	0	0,8	0,8	0	0,2	0,4	0	1,1	0,2	0	0	0,5	0,3	0,3	0,1	0,5	0,4

Taula XCIX: Evolució de les taxes de mortalitat de la leucèmia limfàtica aguda per gènere en el període 1982-2004 (nombre de morts/any, taxa bruta i taxa ajustada).

	PAC	*IC95%*
Homes	-0,1	(-2,4 – 2,2)
Dones	3,0	(-0,1 – 6,2)
Ambdós sexes	0,7	(-1,2 – 2,6)

Taula C: Tendència de la mortalitat de la leucèmia limfoide aguda en el període 1982-2004.

4.4.3 Supervivència

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats d'LLA en el quinquenni *1985-1989* va ser de 63,6%, 27,3%, 27,3% i 27,3%, respectivament, per als homes; de 50%, 0%, 0%, 0% per a les dones, i de 58,8%, 17,5%, 17,6% i 17,6% per a ambdós sexes conjuntament. Per al mateix període, la supervivència relativa va ser de 63,9%, 27,6%, 27,6% i 27,6% per al sexe masculí; de 50,7%, 0%, 0% i 0% per al sexe femení, i de 59,3%, 17,9%, 17,9% i 17,9% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats d'LLA en el període *1990-1994* va ser de 63,6%, 36,4%, 31,8% i 18,2%, respectivament, per als homes; de 54,5%, 45,5%, 45,5% i 45,5% per a les dones, i de 60,6%, 39,4%, 36,4% i 27,3% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 65,7%, 39,4%, 35,5% i 22,7% per al sexe masculí; de 54,6%, 45,6%, 45,6% i 45,6% per al sexe femení, i de 61,9%, 41,6%, 39,1% i 31% per a ambdós sexes conjuntament.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el període *1995-1999* va ser de 61,5%, 23,1%, 15,4% i 15,4%, respectivament, per als homes; de 60%, 40%, 20% i 20% per a les dones, i de 61,1%, 27,8%, 16,7% i 16,7% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 62,9%, 25,2%, 17,6% i 17,7% per al sexe masculí; de 60,1%, 40,1%, 20,1% i 20,1% per al sexe femení, i de 62,1%, 29,4%, 18,1% i 18,2% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres i cinc anys dels pacients diagnosticats en el període *2000-2004* va ser de 27,3% per als homes, de 54,5% per a les dones i de 40,9% per a ambdós sexes. Per al mateix perío-

de, la supervivència relativa a un, tres i cinc anys va ser de 27,7%, 28,6% i 30% per al sexe masculí; de 54,8%, 55,1% i 55,3% per al sexe femení, i de 41,3%, 42,2% i 43,2% per a ambdós sexes (taula CI i figures 62, 63 i 64).

	1 any		*3 anys*		*5 anys*		*10 anys*	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Homes								
1985-1989	63,6	63,9	27,3	27,6	27,3	27,6	27,3	27,6
1990-1994	63,6	65,7	36,4	39,4	31,8	35,5	18,2	22,7
1995-1999	61,5	62,9	23,1	25,2	15,4	17,6	15,4	17,7
2000-2004	27,3	27,7	27,3	28,6	27,3	30	-	-
Dones								
1985-1989	50	50,7	0	0	0	0	0	0
1990-1994	54,5	54,6	45,5	45,6	45,5	45,6	45,5	45,6
1995-1999	60	60,1	40	40,1	20	20,1	20	20,1
2000-2004	54,5	54,8	54,5	55,1	54,5	55,3	-	-
Ambdós sexes								
1985-1989	58,8	59,3	17,6	17,9	17,6	17,9	17,6	17,9
1990-1994	60,6	61,9	39,4	41,6	36,4	39,1	27,3	31
1995-1999	61,1	62,1	27,8	29,4	16,7	18,1	16,7	18,2
2000-2004	40,9	41,3	40,9	42,2	40,9	43,2	-	-

Taula CI: Evolució de la supervivència de la leucèmia limfoide aguda per gèneres i quinquennis, en el període 1985-2004.

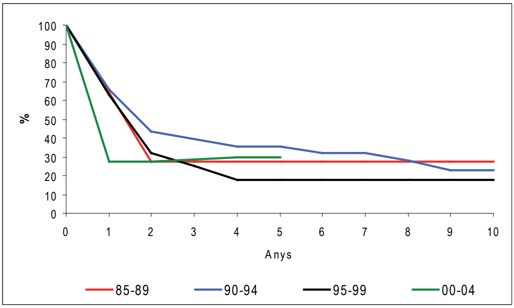


Figura 62: Corbes de supervivència relativa de la leucèmia limfoide aguda per períodes del 1985-2004 en homes.

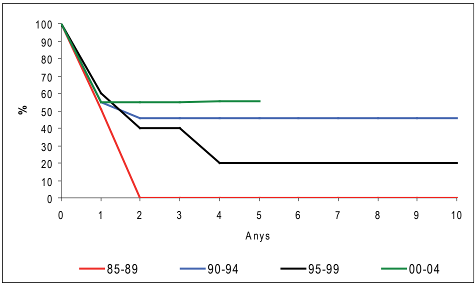


Figura 63: Corbes de supervivència relativa de la leucèmia limfoide aguda per períodes del 1985-2004 en dones.

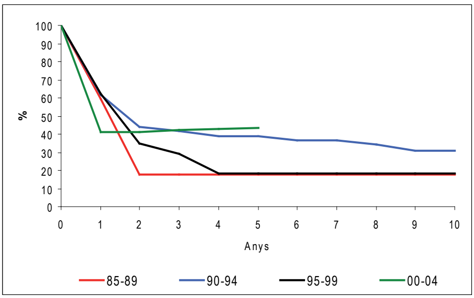


Figura 64: Corbes de supervivència relativa de la leucèmia limfoide aguda per períodes del 1985-2004 per a ambdós sexes.

Si es té en compte l'edat, agafant com a punt de tall els **30 anys,** la supervivència observada a cinc anys per al període 1995-1999 per als individus de menys de 30 anys és del 60% (46,7% en homes i 100% en dones), mentre que per als individus de 30 o més anys és del 9,1% (14,3% en homes i 0% en dones). La supervivència relativa a cinc anys, per al mateix període, per als individus de menys de 30 anys és del 60,1% (46,8% en homes i 100% en dones), mentre que per als individus de 30 o més anys és del 10,4% (17,6% en homes i 0% en dones) (taula CII).

	< 30 anys		*≥ 30 anys*	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Homes	46,7	46,8	14,3	17,6
Dones	100	100	0	0
Ambdós sexes	60	*60,1*	9,1	*10,4*

Taula CII: Supervivència de leucèmia limfoide aguda a cinc anys per a menors i majors de 30 anys d'edat. Període 1995-1999. Homes, dones i ambdós sexes.

Quan es posa el punt de tall als *15 anys,* la supervivència observada a cinc anys per al mateix període per als individus de menys de 15 anys és del 76,9% (66,7% en homes i 100% en dones), mentre que per als individus de 15 o més anys és del 16,7% (15,4% en homes i 20,0% en dones). La supervivència relativa a cinc anys als individus de menys de 15 anys és del 77,0% (66,8% en homes i 100% en dones), mentre que per als individus de 15 o més anys és del 18,1% (17,6% en homes i 20,1% en dones) (taula CIII).

	< 15 anys		*≥ 15 anys*	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Homes	66,7	66,8	15,4	17,6
Dones	100	100	20,0	20,1
Ambdós sexes	76,9	*77,0*	16,7	*18,1*

Taula CIII: Supervivència de la leucèmia limfoide aguda a cinc anys per a menors i majors de 15 anys d'edat. Període 1995-1999. Homes, dones i ambdós sexes.

4.4.4 Prevalença

La taxa de prevalença, a 31 de desembre de l'any 2004, és de 10,2 casos per 100.000 homes i de 9,4 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença és de 9,8 casos per 100.000 habitants (taula CIV).

El nombre de casos prevalents, a 31 de desembre de l'any 2004, és de 35 casos per als homes, de 31 casos per a les dones i de 66 casos per a ambdós sexes conjuntament (taula CIV).

	Taxa	*Nombre de casos*
Homes	10,2	35
Dones	9,4	31
Ambdós sexes	9,8	66

Taula CIV: Taxa de prevalença, i nombre de casos prevalents i de la leucèmia limfoide aguda l'any 2004.

La projecció de la taxa de prevalença, a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015, és de 9,6 i 9,7 casos per 100.000 homes, respectivament; i de 10,5 i 11,0 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença per a les esmentades dates és de 10,0 i 10,3 casos per 100.000 habitants (taula CV).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	10,2	9,6	9,7
Dones	9,4	10,5	11,0
Ambdós sexes	9,8	10,0	10,3

Taula CV: Projeccions de la taxa de prevalença de la leucèmia limfoide aguda els anys 2010 i 2015.

La projecció del nombre de casos prevalents, a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015, és de 39 i 42 casos, respectivament, per als homes, i de 42 i 47 casos per a les dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, el nombre de casos prevalents per a les esmentades dates és 81 i 90, respectivament (taula CVI).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	35	39	42
Dones	31	42	47
Ambdós sexes	66	81	90

Taula CVI: Projecció del nombre de casos prevalents per 100.000 habitants de leucèmia limfoide aguda, els anys 2010 i 2015.

4.4.5 Índexs de qualitat

La proporció de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció (%DCO: *Death Certificate Only*) va ser del 0% per als períodes 1988-1992, 1993-1997 i 1998-2002. El percentatge de casos amb verificació histològica (%VH) va ser del 100% per als tres períodes. El quocient mortalitat/incidència (%M/I) va ser de 51,5% per al període 1988-1992, de 60,6% per al període 1993-1997 i de 58,3% per al període 1998-2002. El percentatge de casos sense edat coneguda va ser del 3% en el període 1988-1992 i del 0% en els dos períodes següents (taula CVII).

	%DCO	*%VH*	*%M/I*	*%SEC*
1988-1992	0	100	51,5	3
1993-1997	0	100	60,6	0
1998-2002	0	100	58,3	0

Taula CVII: Índex de qualitat de la leucèmia limfoide aguda per períodes.

%DCO: percentatge de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció. %VH: percentatge de casos amb verificació histològica. %SEC: percentatge de casos sense edat coneguda.

4.4.6 Discussió

La TA d'*incidència* de l'LLA a la demarcació de Tarragona per al període 1998-2002 va ser d'1,7 casos/100.000 habitants/any per a ambdós sexes i també per a cadascun d'aquests sexes per separat. Les comparacions internacionals per a qualsevol subtipus específic de leucèmia són com-

plexes, ja que les dades es publiquen en general de manera agrupada per leucèmies limfoides (LLA + LLC) i per leucèmies mieloides (LMA + LMC) (Curado MP, 2007). De totes maneres, poden trobar-se dades epidemiològiques concretes per a cada tipus de leucèmia al SEER nord-americà (SEER, 2009*d*): per al conjunt de races, la TA d'incidència per al període 2001-2005 fou d'1,6 casos/100.000 habitants/any (1,8 per als homes i 1,4 per a les dones).

Com a la majoria de neoplàsies limfoides, l'LLA també és més freqüent en els homes que en les dones (Cartwright RA, 2002) i en el nostre estudi la raó de sexes va ser d'1,4 a favor dels homes.

La mitjana d'edat al diagnòstic de l'LLA a les comarques de Tarragona en el període 1998-2002 va ser de 26,3 anys (31,8 en homes i 24,7 en dones). El 44,4% dels casos es varen diagnosticar en el grup de 0-14 anys i el 55,5 en el grup de 0-24 anys. La gràfica de les taxes específiques per edat mostra una incidència més elevada en la primera infància, que davalla en joves i adults, per després incrementar-se de manera moderada en els vells. La distribució per edats de l'LLA en el període 2001-2005 per als registres del SEER va ser similar a les nostres dades, amb el 60,1% dels casos compresos en el grup de 0-20 anys (SEER, 2009*d*).

L'estudi de l'evolució temporal de la incidència de l'LLA durant el període 1982-2004 a Tarragona mostra una estabilització tant per a homes com per a dones. Als EUA, la tendència de la incidència de l'LLA va experimentar un increment al llarg del període 1975-1989 (PAC = 3,0), un descens entre 1989 i 1993 (PAC = -3,4) i un augment posterior des de 1993 fins a l'any 2005 (PAC = 1,3) (SEER, 2009*d*). Un estudi de la incidència de les leucèmies per subtipus histològic a Tarragona en el període 1980-1994 mostrava variacions en les TA a través de tres períodes: 2,4 casos/100.000 habitants/any per al període 1980-1984, 1,7 per al període 1985-1989 i 3,2 per al període 1990-1994, tot i que no van ser estadísticament significatives (González JR, 2001). De tota manera, l'estudi complet del període 1982-2004 efectuat en aquesta tesi no demostra increments ni descensos significatius en la tendència de la incidència, tot i que aquests resultats han de prendre's amb cautela atès el baix nombre de casos incidents.

La projecció de la TA d'incidència per a ambdós sexes per als anys 2010 i 2015 no fa esperar variacions importants en el futur proper, i és d'1,7 i 1,8 casos/100.000 habitants/any, respectivament.

La *mortalitat*, de la mateixa manera que la incidència, no ha experimentat canvis significatius al llarg del període 1982-2004. La TA de mortalitat per al període 1998-2002 va ser de 0,75 casos/100.000 habitants/any (1,28 en homes i 0,22 en dones). Per al període 2001-2005, les dades del SEER ofereixen una taxa de mortalitat (ajustada per a la població estàndard dels EUA) de 0,5 casos/100.000 habitants/any (0,6 en homes i 0,4 en dones) (SEER, 2009*d*). Donats els pocs casos d'LLA diagnosticats a les nostres comarques, la variació de pocs casos pot comportar canvis importants en les taxes de mortalitat.

La *supervivència* relativa a un, tres i cinc anys per als pacients diagnosticats d'LLA en el període 2000-2004 a la demarcació de Tarragona va ser de 27,7%, 28,6% i *30%* per al sexe masculí; de 54,8%, 55,1% i *55,3%* per al sexe femení, i de 41,3%, 42,2% i *43,2%* per a ambdós sexes en conjunt, respectivament. La supervivència relativa a cinc anys per al període 1996-2004 del SEER va ser del 64,7% per a totes les races i sexes conjuntament. Els resultats per a cada raça i sexe van ser el següents: 64,3% per als homes blancs, 66,3% per a les dones blanques, 52,5% per als homes negres i 64,6% per a les dones negres (SEER, 2009*d*).

Les dades nord-americanes són sorprenentment elevades, si es comparen amb els resultats de la demarcació de Tarragona i amb la mitjana europea del període 1995-1999 corresponent a la darrera publicació del programa EUROCARE (EUROCARE 4). La mitjana europea quant a supervivència relativa a cinc anys és del 29,9% per a ambdós sexes (33,3% per als homes i 28,1% per a les dones) (Sant M, 2009). Per al mateix període 1995-1999, a Tarragona la supervivència relativa a cinc anys de l'LLA fou del 18,1% (17,6% en homes i 20,1% en dones).

Aquestes diferències són degudes a la metodologia usada per al seu càlcul: la supervivència relativa a cinc anys de l'LLA al SEER és l'obtinguda per a tots els casos i edats (de 0-99 anys). Per als pacients de la demarcació de Tarragona i per a totes les versions de l'EUROCARE, la supervivència relativa a cinc anys es calcula únicament per al casos de 15 anys o més (de 15-99 anys), és a dir, per als adults. En una neoplàsia on l'edat és el factor pronòstic més important, i en la qual la majoria de

pacients es troben en els grups d'edat més joves, no és possible fer comparacions de supervivència entre els registres que la mesuren per a tot el grup i aquells que solament ho fan per als adults.

A més a més, sembla que la població nord-americana afectada per LLA és globalment més jove que la de Tarragona. En el període 2001-2005, el 61% de les LLA del SEER tenien menys de 20 anys, davant el 47% dels pacients de Tarragona, i el 10% dels pacients del SEER tenien més de 65 anys davant el 18% dels pacients de Tarragona (Tarragona període 1998-2002). La mitjana d'edat al diagnòstic dels pacients amb LLA del SEER per al període 2001-2005 fou de 13 anys (SEER, 2009*d*), mentre que la dels pacients de Tarragona per al període 1998-2002 va ser de 21 anys (dada no mostrada). La diferència en les taxes específiques per edat també ha d'influir de manera important en els resultats de la supervivència de l'LLA.

Per aquest motiu, hem volgut estudiar el paper pronòstic de l'edat al diagnòstic en els pacients de Tarragona afectats per LLA. Per als pacients de menys de 30 anys, la supervivència relativa a cinc anys és del 60,1% en front del 10,4% dels pacients de trenta o més anys. En el mateix sentit, si es col·loca el punt de tall als 15 anys, la supervivència relativa a cinc anys per a aquells de *menys de 15 anys d'edat* és del *77%*, mentre que la dels individus de més de 15 anys és del 18,1%. A destacar que el grup de 0 a 15 anys representa el 44% de tots els casos d'LLA a Tarragona.

No disposem de dades sobre el percentatge dels diferents subtipus d'LLA representats al SEER ni a l'EUROCARE, de manera que desconeixem el pes de cadascun en la supervivència global. Està descrit que l'immunofenotip és un factor pronòstic a l'LLA, sent el T millor que el B (Kebriaei P, 2008).

A la taula CVIII es comparen les xifres de supervivència relativa a cinc anys de Tarragona amb la mitjana europea per als períodes 1985-1989, 1990-1994 i 1995-1999, corresponents a l'EUROCARE 2, 3 i 4, respectivament. Atès el baix nombre de casos, sobretot si s'exclouen els de menys de 15 anys, el pes de poques defuncions pot fer variar de manera important les dades de supervivència.

		RCT (% superv. 5a)	*EUROCARE (% superv. 5a)*
1985-1989	Homes	27,6	28
	Dones	0	30
	Ambdós sexes	*17,9*	*29*
1990-1994	Homes	35,5	24
	Dones	45,6	22
	Ambdós sexes	*39,1*	*23*
1995-1999	Homes	17,6	33,3
	Dones	20,1	28,1
	Ambdós sexes	*18,1*	*29,9*
2000-2004	Homes	30	-
	Dones	55,3	-
	Ambdós sexes	*43,2*	-

Taula CVIII: Supervivència relativa a cinc anys de la leucèmia limfàtica aguda per als períodes 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 a Tarragona i a Europa (EUROCARE 2, 3 i 4), i període 2000-2004 a Tarragona.

La taxa de *prevalença* de l'LLA per a l'any 2004, i les projeccions per al 2010 i 2015 és de 10,2, 9,6 i 9,7 casos/100.000 homes, respectivament; de 9,4, 10,5 i 11,0 casos per 100.000 dones i de 9,8, 10,0 i 10,3 per a ambdós sexes conjuntament. En no disposar de dades internacionals sobre prevalença de l'LLA no és possible establir comparacions.

Els *índexs de qualitat* de les dades de l'LLA són típiques d'una neoplàsia amb elevada letalitat, amb una edat al diagnostic molt baixa i en la qual el coneixement de les característiques immunofenotípiques és determinant per al diagnòstic, el pronòstic i l'enfocament terapèutic. El percentatge de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció és del 0%, amb un percentatge de verificació histològica del 100% i amb un %M/I proper al 60%. La proporció de casos sense edat coneguda

del 0% en els darrers dos períodes és un índex de la bona qualitat de les dades del registre.

No és possible establir una comparació internacional sobre els índexs de qualitat de l'LLA, ja que aquesta informació es dóna de manera conjunta per a tot el grup de leucèmies en la darrera publicació de *Cancer Incidence in Five Continents* (Curado MP, 2007).

4.5 Leucèmia limfàtica crònica

4.5.1 Incidència i projecció, 2010-2015

En el quinquenni 1998-2002 es varen diagnosticar 119 casos d'LLC (69 homes i 50 dones), amb una mitjana de 23,8 nous casos/any (13,8 casos/any en homes i 10 casos/any en dones) (taula CIX).

La taxa bruta d'incidència va ser de 4,6 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 3,3 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta d'incidència va ser de 4,0 casos/100.000 habitants/any. La raó de sexes va ser d'1,4 a favor del sexe masculí (taula CIX).

La taxa ajustada d'incidència va ser de 2,5 casos/100.000 habitants/any per als homes i d'1,4 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa ajustada d'incidència va ser de 2,0 casos/100.000 habitants/any (taula CIX).

La taxa acumulada als 74 anys, és a dir, la probabilitat que té una persona de desenvolupar una LLC des que neix fins als 74 anys d'edat, és del 0,30% en els homes i del 0,19% en les dones. Considerats ambdós sexes de manera conjunta, la taxa acumulada als 74 anys és del 0,25% (taula CIX).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de casos/any	13,8	10	23,8
Taxa bruta	4,6	3,3	4,0
Taxa ajustada	2,5	1,4	2,0
Taxa acumulada	0,30	0,19	0.25
Raó de sexes			1,4

Taula CIX: Incidència de la leucèmia limfoide crònica en el període 1998-2002.

La distribució de la incidència segons els diferents grups d'edat (taxes específiques per edat) és la que es descriu a la taula CX i es pot observar de manera gràfica el seu increment a mesura que avança l'edat a les figures 65 i 66.

Grups d'edat	*TEE*			*%*		
	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*	*Homes*	*Dones*	*Ambdós sexes*
De 0 a 4 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 5 a 9 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 10 a 14 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 15 a 19 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 20 a 24 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 25 a 29 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 30 a 34 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 35 a 39 anys	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%
De 40 a 44 anys	0,9	0	0,5	1,4%	0,0%	0,8%
De 45 a 49 anys	2	1	1,5	2,9%	2,0%	2,5%
De 50 a 54 anys	2,1	2,2	2,1	2,9%	4,0%	3,4%
De 55 a 59 anys	10	5,1	7,6	11,6%	8,0%	10,1%
De 60 a 64 anys	12,8	4,2	8,5	13,0%	6,0%	10,1%
De 65 a 69 anys	16,1	4,9	10,3	17,4%	8,0%	13,4%
De 70 a 74 anys	17	20,1	18,6	15,9%	30,0%	21,8%
De 75 a 79 anys	18,5	14,5	16,2	13,0%	18,0%	15,1%
De 80 a 84 anys	40,6	14,3	24,7	15,9%	12,0%	14,3%
De 85 a 99 anys	20,8	16,6	18,1	5,8%	12,0%	8,4%

Taula CX: Incidència de la leucèmia limfoide crònica en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i gènere.

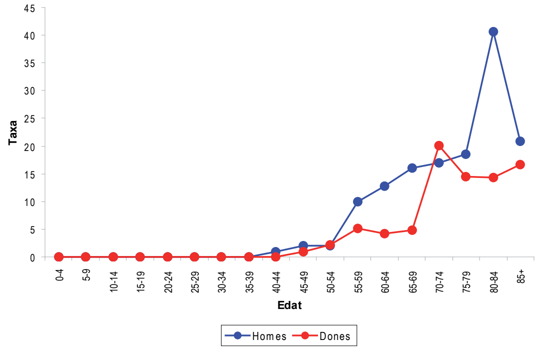


Figura 65: Incidència de la leucèmia limfoide crònica en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat i gènere.

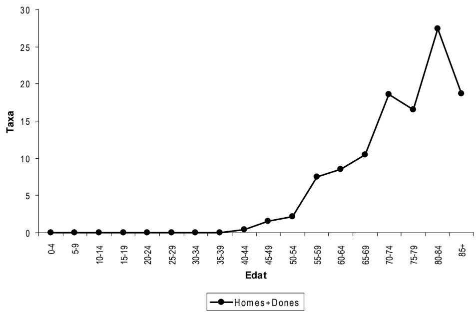


Figura 66: Incidència de la leucèmia limfoide crònica en el període 1998-2002. Taxes específiques per edat per a ambdós sexes.

L'edat mitjana al diagnòstic dels pacients afectats per LLC en el període 1998-2002 va ser de 69,6 anys per als homes i de 72,9 anys per a les dones, amb un rang de 44-90 anys i de 47-95 anys per a homes i dones, respectivament (taula CXI).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	69,6	72,9	71,0
Rang	44 – 90	47 – 95	44 – 95

Taula CXI: Incidència de la leucèmia limfoide crònica en el període 1998-2002. Mitjana d'edat i rang d'edats per gènere.

L'evolució de les taxes ajustades d'incidència de l'LLC entre els anys 1982 i 2004 mostra una tendència a la baixa, tant per als homes com per a les dones, amb un PAC de -2,5 (IC95%: -6,7 – 1,9) per als primers i de -10,1% (IC95%: -23,0 – 4,9) per a les segones. Si es prenen ambdós sexes de manera conjunta, s'observa una tendència significativament negativa de la TA d'incidència, amb un PAC de -4,3 (IC95%: -7,2 – -1,2) (figura 67, i taules CVII i CXIII).

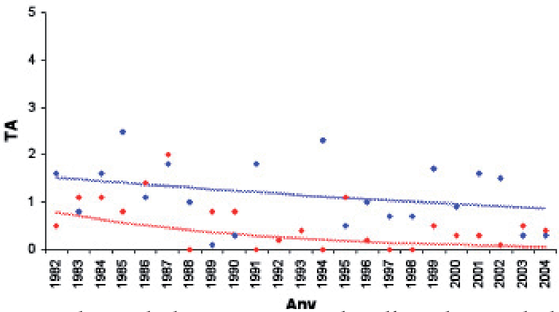


Figura 67: Evolució de les taxes ajustades d'incidència de la leucèmia limfoide crònica per gènere en el període 1982-2002.

	PAC	*IC95%*
Homes	-2,5	(-6,7 – 1,9)
Dones	-10,1	(-23,0 – 4,9)
Ambdós sexes	-4,3	(-7,2 – -1,2)*

Taula CXIII: Tendència de la incidència de la leucèmia limfoide crònica en el període 1982-2004.

La projecció del nombre de casos incidents per als anys 2010 i 2015 és de 12 i 13 per als homes, i de 8 per a les dones, respectivament (taula CXIV i figura 68).

		1982	*1983*	*1984*	*1985*	*1986*	*1987*	*1988*	*1989*	*1990*	*1991*	*1992*	*1993*	*1994*	*1995*	*1996*	*1997*	*1998*	*1999*	*2000*	*2001*	*2002*	*2003*	*2004*
Homes	N	5	9	7	4	11	12	16	14	7	10	11	8	16	13	17	14	18	11	12	15	13	7	12
	TB	2	3,5	2,7	1,5	4,2	4,6	6	5,2	2,6	3,7	4	2,9	5,7	4,6	6	4,9	6,2	3,8	4	5	4,2	2,2	3,6
	TA	1,2	2,4	1,8	1,1	2,5	3,1	4	3,2	1,5	2,5	2,3	1,3	3	2,2	2,9	2,9	3,3	1,9	2	2,7	2,8	1,3	1,9
Dones	N	2	3	3	2	4	9	4	6	6	7	7	11	7	9	7	6	17	12	9	5	7	16	5
	TB	0,8	1,1	1,1	0,8	1,5	3,4	1,5	2,2	2,2	2,5	2,5	3,9	2,5	3,1	2,4	2,1	5,8	4,1	3	1,6	2,3	5	1,5
	TA	0,4	0,4	0,6	0,4	0,9	1,7	0,8	1,1	0,9	1	0,9	1,7	1	1,8	1,3	0,7	2	1,6	1,7	1	0,8	1,7	0,6

Taula CXII: Evolució de la incidència de la leucèmia limfàtica crònica per gènere en el període 1982-2004 (N: nombre de casos, TB: taxa bruta, TA: taxa ajustada).

La taxa bruta estimada per als anys 2010 i 2015 és de 3,0 i 2,9 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és de 2,1 i 1,9 casos/100.000 habitants/any, respectivament (taula CXIV).

La projecció de la taxa ajustada per als anys 2010 i 2015 és d'1,8 i 1,7 casos/100.000 habitants/any per als homes, mentre que per a les dones és de 0,9 casos/100.000 habitants/any, respectivament (taula CXIV).

Si es compten ambdós sexes conjuntament, el nombre de casos incidents estimats és de 21 i 21 casos/100.000 habitants/any, la taxa bruta és de 2,5 i 2,6 casos/100.000 habitants/any i la taxa ajustada és d'1,4 i 1,3 casos/100.000 habitants/any per als anys 2010 i 2015, respectivament (taula CXIV).

		1998-2002	*2010*	*2015*
Homes	N/any	13,8	12	13
	TB	4,6	3,0	2,9
	TA	2,5	1,8	1,7
Dones	N/any	10,0	8	8
	TB	3,3	2,1	1,9
	TA	1,4	0,9	0,9
Ambdós sexes	N/any	23,8	21	21
	TB	4,0	2,5	2,6
	TA	2,0	1,4	1,3

Taula CXIV: Projecció de la incidència de la leucèmia limfoide crònica per als anys 2010 i 2015.

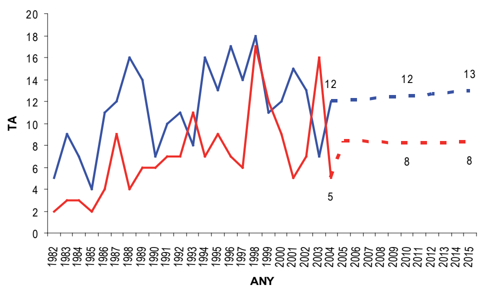


Figura 68: Projecció del nombre de casos incidents de la leucèmia limfoide crònica per gènere en el període 2004-2015.

4.5.2 Mortalitat

Durant el quinquenni 1998-2002 varen morir 42 pacients afectats per LLC, 25 homes i 17 dones. La mitjana de casos morts per any va ser de 5 homes i 3,4 dones (8,4 si es compten ambdós sexes conjuntament) (taula CXV).

La taxa bruta de mortalitat va ser d'1,68 casos/100.000 habitants/any per als homes i d'1,13 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa bruta de mortalitat va ser d'1,43 casos/100.000 habitants/any (taula CXV).

La taxa ajustada de mortalitat de l'LLC va ser de 0,72 casos/100.000 habitants/any per als homes i de 0,35 casos/100.000 habitants/any en les dones. Considerats ambdós sexes conjuntament, la taxa ajustada de mortalitat va ser d'0,54 casos/100.000 habitants/any (taula CXV).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Nombre de casos	5,0	3,4	8,4
Taxa bruta	1,68	1,13	1,43
Taxa ajustada	0,72	0,35	0,54

Taula CXV: Mortalitat de la leucèmia limfoide crònica en el període 1998-2002.

La mitjana d'edat al moment de la mort dels pacients amb LLC va ser de 76,4 anys per als homes (rang de 62-87 anys) i de 80,4 per a les dones (rang de 56-98 anys). Si es consideren ambdós sexes conjuntament, la mitjana d'edat a la mort va ser de 78 anys amb un rang de 56-98 anys (taula CXVI).

	Homes	*Dones*	*Ambdós sexes*
Mitjana d'edat	76,4	80,4	78
Rang	62 – 87	56 – 98	56 – 98

Taula CXVI: Mortalitat de la leucèmia limfoide crònica en el període 1998-2002. Mitjana d'edat i rang d'edats per gènere.

L'evolució de la taxa ajustada de mortalitat de l'LLC entre els anys 1982 i 2004 mostra una estabilització en el sexe masculí, amb un percentatge anual PAC de 0,8 (IC95%: -7,3 – 9,7), igual que entre les dones amb un PAC de 4,9 (IC95%: -2,3 – 12,6). Si es prenen en conjunt ambdós sexes, la TA de mortalitat es manté estable durant tot el període, amb un PAC de 0,1 (IC95%: -3,3 – 3,6) (taules CXVII i CXVIII, i figura 69).

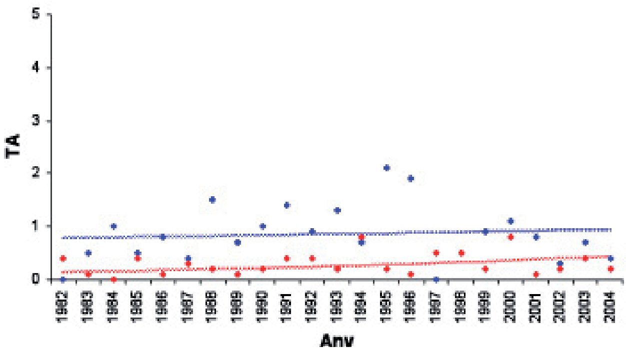


Figura 69: Evolució de les taxes ajustades de mortalitat de la leucèmia limfoide crònica per gènere en el període 1982-2002.

	PAC	*IC95%*
Homes	0,8	(-7,3 – 9,7)
Dones	4,9	(-2,3 – 12,6)
Ambdós sexes	0,1	(-3,3 – 3,6)

Taula CXVIII: Tendència de la mortalitat de la leucèmia limfoide crònica en el període 1982-2004.

		1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Homes	N	0	2	4	2	4	3	6	3	6	7	5	6	5	11	13	0	3	6	7	6	3	6	4
	TB	0	0,8	1,5	0,8	1,5	1,1	2,3	1,1	2,2	2,6	1,8	2,2	1,8	3,9	4,6	0	1	2,1	2,4	2	1	1,9	1,2
	TA	0	0,5	1	0,5	0,8	0,4	1,5	0,7	1	1,4	0,9	1,3	0,7	2,1	1,9	0	0,5	0,9	1,1	0,8	0,3	0,7	0,4
Dones	N	2	1	0	2	1	2	1	1	2	4	2	2	6	2	1	5	4	3	7	1	2	6	3
	TB	0,8	0,4	0	0,8	0,4	0,7	0,4	0,4	0,7	1,4	0,7	0,7	2,1	0,7	0,3	1,7	1,4	1	2,3	0,3	0,6	1,9	0,9
	TA	0,4	0,1	0	0,4	0,1	0,3	0,2	0,1	0,2	0,4	0,4	0,2	0,8	0,2	0,1	0,5	0,5	0,2	0,8	0,1	0,2	0,4	0,2

Taula CXVII: Evolució de les taxes de mortalitat de la leucèmia limfàtica crònica per gènere en el període 1982-2004 (nombre de morts/any, taxa bruta i taxa ajustada).

4.5.3 Supervivència

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats d'LLC en el quinquenni *1985-1989* va ser de 86%, 71,9%, 50,9% i 31,6%, respectivament, per als homes; de 87,5%, 83,3%, 66,7%, 41,7% per a les dones, i de 86,4%, 75,3%, 55,6% i 34,6% per a ambdós sexes conjuntament. Per al mateix període, la supervivència relativa va ser de 88,7%, 80,9%, 62,4% i 45,1% per al sexe masculí, de 87,9%, 87,8%, 75,8% i 56% per al sexe femení, i de 88,9%, 83,8%, 66,7% i 48,5% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el període *1990-1994* va ser de 83,9%, 72,6%, 61,3% i 21%, respectivament, per als homes; de 93,5%, 87%, 69,6% i 37% per a les dones, i de 88%, 78,7%, 64,8% i 27,8% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 87,1%, 81,3%, 74% i 32,5% per al sexe masculí; de 96,8%, 97,5%, 84,1% i 55% per al sexe femení, i de 91,2%, 88,2%, 78,5% i 42,6% per a ambdós sexes conjuntament.

La supervivència observada a un, tres, cinc i deu anys dels pacients diagnosticats en el període *1995-1999* va ser de 90,9%, 75,8%, 54,5% i 28,7%, respectivament, per als homes; de 88%, 76%, 68% i 26,6% per a les dones, i de 89,7%, 75,9%, 60,3% i 28,1% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres, cinc i deu anys va ser de 94,3%, 85,5%, 67,8% i 44,1% per al sexe masculí; de 91,4%, 83,4%, 82,2% i 38,8% per al sexe femení, i de 93,1%, 85,2%, 74,2% i 42,2% per a ambdós sexes.

La supervivència observada a un, tres i cinc anys dels pacients diagnosticats en el període *2000-2004* va ser de 94,4%, 79,2% i 64%, respectivament, per als homes; de 94,7%, 89,5% i 75,3% per a les dones, i de 94,6%, 83,5% i 68,6% per a ambdós sexes. Per al mateix període, la supervivència relativa a un, tres i cinc anys va ser de 96,8%, 88,5% i 76,9% per al sexe masculí; de 98%, 99,6% i 89,5% per al sexe femení i de 98%, 93,3% i 82,2% per a ambdós sexes (taula CXIX, i figures 70, 71 i 72).

	1 any		*3 anys*		*5 anys*		*10 anys*	
	Obs.	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*	*Obs.*	*Rel.*
Homes								
1985-1989	86	88,7	71,9	80,9	50,9	62,4	31,6	45,1
1990-1994	83,9	87,1	72,6	81,3	61,3	74	21	32,5
1995-1999	90,9	94,3	75,8	85,5	54,5	67,8	28,7	44,1
2000-2004	94,4	96,8	79,2	88,5	64	76,9	-	-
Dones								
1985-1989	87,5	87,9	83,3	87,8	66,7	75,8	41,7	56
1990-1994	93,5	96,8	87	97,5	69,6	84,1	37	55
1995-1999	88	91,4	76	83,4	68	82,2	26,6	38,8
2000-2004	94,7	98	89,5	99,6	75,3	89,5	-	-
Ambdós sexes								
1985-1989	86,4	88,9	75,3	83,8	55,6	66,7	34,6	48,5
1990-1994	88	91,2	78,7	88,2	64,8	78,5	27,8	42,6
1995-1999	89,7	93,1	75,9	85,2	60,3	74,2	28,1	42,2
2000-2004	94,6	98	83,5	93,3	68,6	82,2	-	-

Taula CXIX: Evolució de la supervivència de la leucèmia limfoide crònica per gèneres i quinquennis en el període 1985-2004.

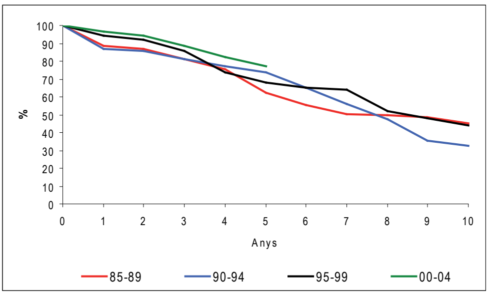


Figura 70: Corbes de supervivència relativa de la leucèmia limfoide crònica per períodes del 1985-2004 en homes.

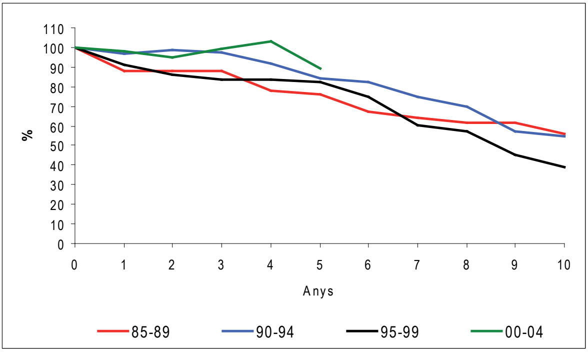


Figura 71: Corbes de supervivència relativa de la leucèmia limfoide crònica per períodes del 1985-2004 en dones.

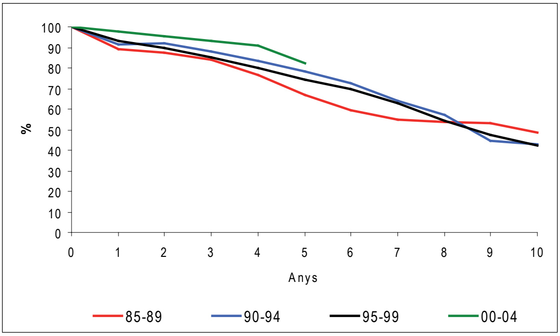


Figura 72: Corbes de supervivència relativa de la leucèmia limfoide crònica per períodes del 1985-2004 per a ambdós sexes.

4.5.4 Prevalença

La taxa de prevalença, a 31 de desembre de l'any 2004, és de 25,5 casos per 100.000 homes i de 21,1 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença és de 23,3 casos per 100.000 habitants (taula CXX).

El nombre de casos prevalents, a 31 de desembre de l'any 2004, és de 87 casos per als homes, de 71 casos per a les dones i de 158 casos per a ambdós sexes conjuntament (taula CXX).

	Taxa	*Nombre de casos*
Homes	25,5	87
Dones	21,1	71
Ambdós sexes	23,3	158

Taula CXX: Nombre de casos prevalents i taxa de prevalença de la leucèmia limfoide crònica l'any 2004.

La projecció de la taxa de prevalença, a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015, és de 22,6 i 22,0 casos per 100.000 homes, respectivament, i de 17,8 i 16,8 casos per 100.000 dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, la taxa de prevalença per a les esmentades dates és de 20,2 i 19,4 casos per 100.000 habitants (taula CXXI).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	25,5	22,6	22,0
Dones	21,1	17,8	16,8
Ambdós sexes	23,3	20,2	19,4

Taula CXXI: Taxa prevalença de la leucèmia limfoide crònica l'any 2004 i projecció per als anys 2010 i 2015.

La projecció del nombre de casos prevalents, a 31 de desembre dels anys 2010 i 2015, és de 93 i 96 casos, respectivament, per als homes; i de 71 i 72 casos per a les dones. Si es prenen els dos sexes conjuntament, el nombre de casos prevalents per a les esmentades dates és 164 i 168, respectivament (taula CXXII).

	2004	*2010*	*2015*
Homes	87	93	96
Dones	71	71	72
Ambdós sexes	158	164	168

Taula CXXII: Projecció del nombre de casos prevalents per 100.000 habitants de la leucèmia limfoide crònica, els anys 2010 i 2015.

4.5.5 Índexs de qualitat

La proporció de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció (%DCO: *Death Certificate Only*) va ser del 0% per als períodes 1988-1992, 1993-1997 i 1998-2002. El percentatge de casos amb verificació histològica (%VH) va ser del 100% per als períodes 1988-1992 i 1993-1997 i del 99,2% per al període 1998-2002. El quocient mortalitat/incidència (%M/I) va ser de 42% per al període 1988-1992, de 47,2% per al període 1993-1997 i de 35,3% per al període 1998-2002. El percentatge de casos sense edat coneguda va ser de l'1,1% en el període 1988-1992 i del 0% en els dos períodes següents (taula CXXIII).

	%DCO	*%VH*	*%M/I*	*%SEC*
1988-1992	0	100	42	1,1
1993-1997	0	100	47,2	0
1998-2002	0	99,2	35,3	0

Taula CXXIII: Índex de qualitat de la leucèmia limfoide crònica per períodes. %DCO: percentatge de casos coneguts exclusivament per certificat de defunció. %VH: percentatge de casos amb verificació histològica. %SEC: percentatge de casos sense edat coneguda.

4.5.6 Discussió

L'LLC és el tipus de leucèmia més freqüent en el món occidental. A les comarques de Tarragona, la taxa ajustada d'*incidència* va ser de 2,0 casos/100.000 habitants/any (2,5 per als homes i 1,4 per a les dones). Al SEER, en el període 2001-2005 la TA de LLC va ser de d'1,5 casos/100.000 habitants/any (2,2 per als homes i 1,0 per a les dones). Les dades d'incidència de les leucèmies per a la resta de països es reporten agrupant els dos subtipus limfoides (leucèmia limfàtica aguda i leucèmia limfàtica crònica). Per aquest motiu, no és possible establir comparacions internacionals per a cada subtipus específicament. A les figures 73 i 74 es mostra la gràfica comparativa per a una selecció de registres mundials de les TA d'incidència d'ambdues leucèmies limfoides agrupades.

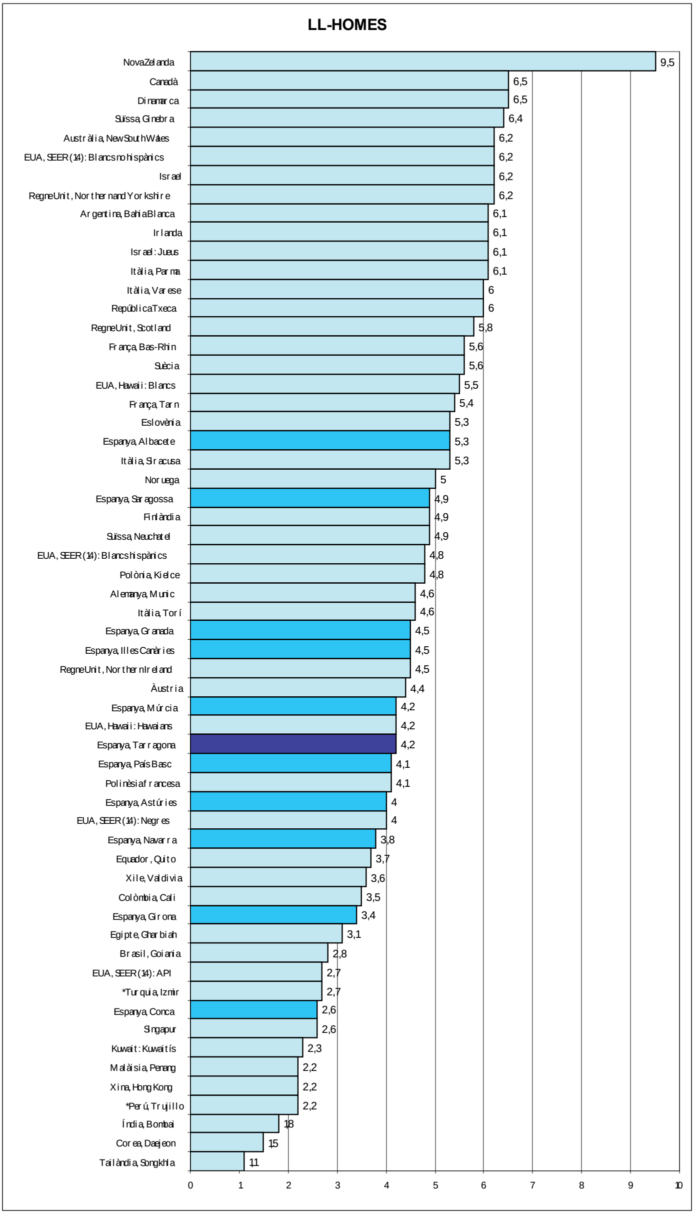


Figura 73: Comparació de la incidència de la leucèmia limfoide en homes. CIFC-IX.

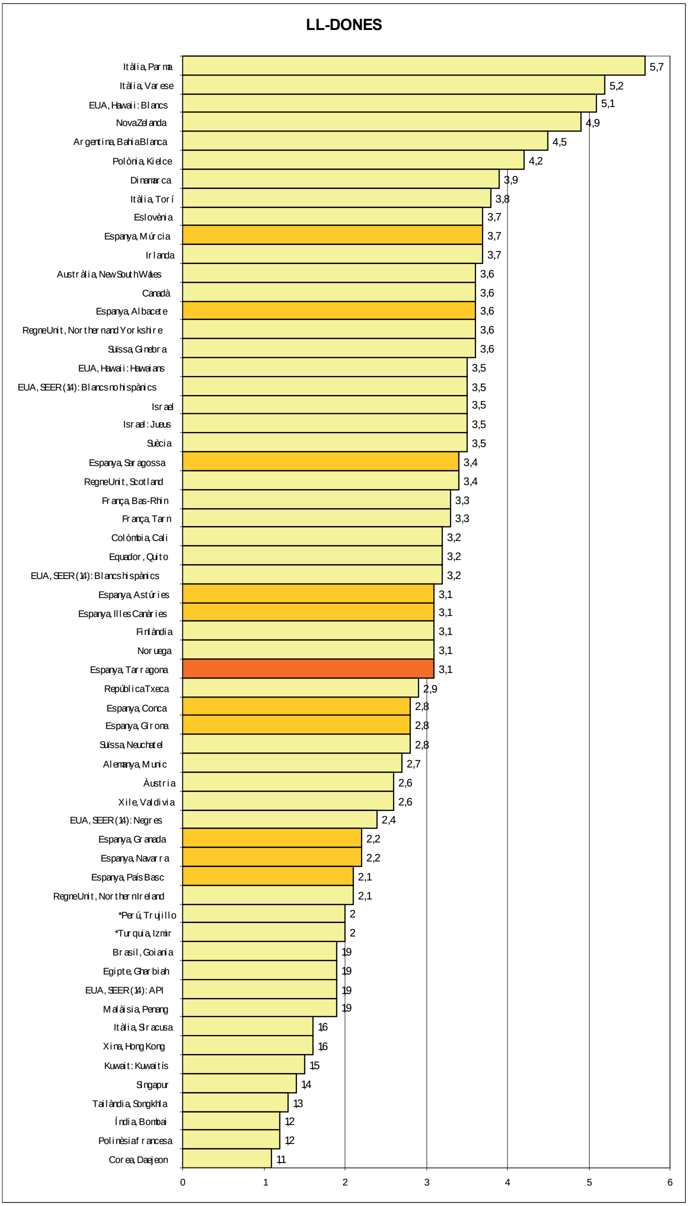


Figura 74: Comparació de la incidència de la leucèmia limfoide en dones. CIFC-IX.

L'LLC és més freqüent en els homes, com la majoria de neoplàsies hematològiques (Cartwright RA, 2002), tot i que la ràtio home/dona varia segons les zones geogràfiques; al registre d'Isère (França) la ràtio és d'1,3, mentre que la de Shangai (Xina) és de 3,1 (Linet MS, 2006). Els nostres resultats, amb una ràtio d'1,4, són més semblants a les dades europees.

L'LLC és una malaltia d'adults vells, amb una edat mitjana al diagnòstic al nostre medi de 71 anys (69,6 anys en homes i 72,9 en dones), amb una mitjana de 72 anys per a ambdós sexes (dada no mostrada). A les nostres comarques, en el període 1998-2002, el 73% dels casos d'LLC han estat diagnosticats en pacients de més de 65 anys i no hi ha casos per sota dels 40 anys. Segons dades del SEER per al període 2001-2005, la mitjana d'edat al diagnòstic va ser de 72 anys i el 69% dels casos tenien més de 65 anys al diagnòstic (SEER, 2009*e*).

L'evolució temporal de la incidència de l'LLC als països desenvolupats no ha seguit el model dels LNH, sinó que la tendència observada ha estat lleugerament negativa. Per al conjunt de registres del SEER, que reporten resultats per a cada subtipus de leucèmia, el PAC per a tot el període 1975-2005 ha estat de -0,1 per als homes i de -0,2 per a les dones, sense que en cap dels dos sexes s'hagi arribat a la significació estadística (SEER, 2009*e*). En el període 1998-2002, a la demarcació de Tarragona, la tendència de la incidència de l'LLC ha estat significativament negativa per a ambdós sexes conjuntament, amb un PAC de -4,3 (IC95%: -7,2 – -1,2). Per a cadascun d'ambdós sexes per separat, la tendència també ha estat negativa, però sense arribar a la significació estadística (homes: PAC de -2,5 (IC95%: -6,7 – 1,9); dones: PAC de -10,1% (IC95%: -23,0 – 4,9)).

És possible que en els darrers anys s'hagi produït un subregistrament de les LLC a causa dels nous mètodes diagnòstics. Actualment, no és necessària l'obtenció de material histològic ni la pràctica d'un mieloaspirat per establir el diagnòstic de certesa d'LLC. La majoria de pacients són etiquetats d'LLC a partir de l'immunofenotipatge limfocitari de sang perifèrica mitjançant citometria de flux. A més, moltes LLC poden no requerir mai tractament oncològic específic i la majoria són seguides ambulatòriament. D'aquesta manera, s'obvien les dues fonts d'informació més importants per als registres de tumors: la histologia (inclosos

els mielogrames) i els informes d'alta hospitalària (Zent CS, 2001; Dores GM, 2007). El percentatge de verificació histològica dels nostres casos (propera al 100%) fa pensar que un bon nombre d'LLC diagnosticades exclusivament per citometria de flux en els darrers anys no han estat registrades, de manera que el subregistre pot ser la causa real de la tendència negativa de la incidència.

La projecció per als anys 2010 i 2015 de la TA d'incidència de l'LLC és, per al sexe masculí, d'1,8 i 1,7 casos/100.000 habitants/any, respectivament; i, per al sexe femení, de 0,9 casos/100.000 habitants/any tant per a l'any 2010 com per al 2015.

La taxa ajustada de mortalitat en el quinquenni 1991-2002 va ser de 0,54 morts/100.000 habitants/any (0,72 per als homes i 0,35 per a les dones), amb un total de 42 defuncions (25 homes i 17 dones). No es disposen de dades concretes de mortalitat per a l'LLC a nivell europeu, ja que els resultats se subministren amb el conjunt de leucèmies agrupades (Bosetti C, 2008; La Vecchia C, 2009). Per al període 2001-2005 als EUA, la TA de mortalitat va ser d'1,5 morts/100.000 habitants/any (2,2 en homes i 1,0 en dones (SEER, 2009*e*).

La mortalitat per LLC a la demarcació de Tarragona, al llarg del període 1982-2004, ha romàs estable, amb un PAC de 0,1 (IC95%: -3,3 – 3,6) per a ambdós sexes conjuntament (les tendències tampoc varien de manera significativa per a cap dels dos sexes per separat). Per al SEER (1975-2005) s'observen dues tendències significatives per a dos períodes diferents: entre 1975 i 1995 el PAC va ser de 0,9 per a ambdós sexes, i entre 1995 i 2005 la mortalitat va disminuir a raó d'un 1,5% anual per als homes i d'un 1,8 per a les dones (homes: PAC = -1,5; dones PAC = -1,8) (SEER, 2009*e*).

A Tarragona, en el període 2000-2004, la *supervivència* relativa a un, tres i cinc anys per als pacients diagnosticats d'LLC va ser de 96,8%, 88,5% i 76,9% per al sexe masculí; de 98%, 99,6% i 89,5% per al sexe femení, i de 98%, 93,3% i *82,2%* per a ambdós sexes, respectivament. A la regió geogràfica coberta pel programa SEER, la supervivència relativa a cinc anys, per al període 1996-2004, va ser del 75,9% per a totes les races i sexes conjuntament. Les dades específiques per raça i sexe van ser: 75,1% per als homes blancs, 78,1% per a les dones blanques, 56,3% per als homes negres i 69,6% per a les dones negres (SEER, 2009*e*).

Les comparacions dels nostres resultats amb les dades europees de supervivència han estat fetes a partir de les xifres de supervivència relativa a cinc anys publicades pels programes EUROCARE 2, 3 i 4, corresponents als períodes 1985-1989, 1990-1994 i 1995-1999 (Berrino F, 1999; Sant M, 2003; Sant M, 2009) (taula CXXIV).

		RCT (% superv. 5a)	*EUROCARE (% superv. 5a)*
1985-1989	Homes	62,4	63
	Dones	75,8	68
	Ambdós sexes	*66,7*	*65*
1990-1994	Homes	74,0	67
	Dones	84,1	68
	Ambdós sexes	*78,5*	*67*
1995-1999	Homes	67,8	66,2
	Dones	82,2	69,8
	Ambdós sexes	*74,2*	*67,8*
2000-2004	Homes	76,9	-
	Dones	89,5	-
	Ambdós sexes	*82,2*	-

Taula CXXIV: Supervivència relativa a cinc anys de la leucèmia limfàtica crònica per als períodes 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 a Tarragona i a Europa (EUROCARE 2, 3 i 4), i període 2000-2004 a Tarragona.

Crida l'atenció les diferències entre les supervivències relatives a cinc anys de Tarragona comparades amb la mitjana europea al llarg dels tres períodes estudiats, en els quals Tarragona està sempre clarament per damunt. De totes maneres, el conjunt dels registres espanyols i francesos, geogràficament propers al nostre, mostren uns resultats comparables amb els de Tarragona en els tres períodes de l'EUROCARE 2, 3 i 4.

El fet de no disposar d'informació sobre l'estadiatge de l'LLC en cada país obliga a que les comparacions entre les supervivències hagin de prendre's amb cautela. Un factor de confusió afegit són les diferències de protocols diagnòstics entre les diferents comunitats mèdiques (Anderson JR, 1998): en aquells països on es practica habitualment la biòpsia d'una adenopatia perifèrica, encara que es disposi del diagnòstic d'LLC per citometria de flux de sang perifèrica o per mieloaspirat, és possible que les LLC en estadis més avançats, amb poliadenopaties (estadis I-IV de Rai), siguin registrades com a limfoma limfocític de cèl·lula petita basant-se en la histologia del gangli. Pel contrari, aquelles LLC en estadis més precoços (estadi 0 de Rai) sense adenopaties perifèriques, i per tant de millor pronòstic, són sempre codificades com a LLC en els registres poblacionals. D'aquesta manera, en el grup de les LLC hi hauria una representació més important d'estadis precoços amb millor supervivència i aquelles en estadis més avançats migrarien, a efecte de registre, cap al grup dels LNH en forma de limfoma limfocític de cèl·lules petites. En el nostre medi és excepcional la biòpsia del gangli perifèric quan el diagnòstic d'LLC s'ha establert mitjançant mieloaspirat o citometria de flux de sang perifèrica i, per tant, és poc probable que es produeixi aquest biaix de selecció d'estadis. A més, el limfoma limfocític de cèl·lules petites representa el 5% de tots els LNH en el present estudi, que és una proporció d'acord amb l'esperable, i no pensem que hi estiguin inclosos una quantitat rellevant d'LLC.

La taxa de *prevalença* de l'LLC per a l'any 2004 i les projeccions per al 2010 i 2015 és de 25,5, 22,6 i 22,0 casos/100.000 homes, respectivament; de 21,1, 17,8 i 16,8 casos per 100.000 dones, i de 23,3, 20,2 i 19,4 per a ambdós sexes conjuntament. No és possible establir comparacions, ja que no disposem de dades internacionals sobre la prevalença de l'LLC.

Quant als índexs de qualitat de les dades, el percentatge de DCO és del 0% per als períodes 1988-1992, 1993-1997 i 1998-2002. La verificació histològica ha estat present en pràcticament el 100% dels casos registrats en els tres períodes. El quocient mortalitat/incidència ha oscil·lat entre el 35% i el 47%, xifres compatibles amb una neoplàsia de baixa letalitat i curs crònic. El percentatge sense edat coneguda va ser de l'1,1% en el primer període i, posteriorment, s'ha mantingut en el 0%.

Capítol 5. Conclusions

5. Conclusions

5.1 Respecte a la incidència:

- La TB d'incidència del limfoma de Hodgkin en el període 1998-2002 ha estat de 2,8 casos/100.000 habitants/any, comparativament intermèdia respecte al món, amb una evolució creixent (1982-2004) només en les dones.
- En el limfoma no hodgkinià la TB ha estat de 17,3, i se situa en la zona intermèdia-alta respecte al món, amb una evolució en augment fins al 1998, amb una estabilització posterior igual que la resta de països occidentalitzats.
- En el mieloma múltiple, la TB ha estat de 6,4, mundialment a la zona intermèdia-baixa, sense cap canvi en el període estudiat, semblant a la resta d'Europa.
- En la leucèmia limfàtica aguda, la TB ha estat d'1,2, similar a la dels EUA, amb una evolució estable en conjunt.
- En la leucèmia limfàtica crònica, la TB ha estat de 4,0, similar als EUA, amb una evolució decreixent igual que en els països desenvolupats.
- La raó de sexe en els cinc tumors està a favor del sexe masculí (entre 1,2 i 1,4), igual que a la resta del món.

5.2 Respecte a la supervivència

- La supervivència relativa a cinc anys per al període 2000-2004 a Tarragona en el limfoma de Hodgkin ha estat del 82,3%, amb un increment constant des del període 1985-1989 (SR5a: 62,5%). Respecte als països europeus, se situa a la banda alta.
- En el limfoma no hodgkinià, l'SR5a ha estat de 60,1%, amb una millora constant partint de 42,2%, i se situa a la part alta d'Europa.
- En el mieloma múltiple, l'SR5a ha estat de 29,1%, amb una evolució estable, i se situa a la banda mitjana respecte a Europa.
- En la leucèmia limfàtica aguda, l'SR5a ha estat del 43,2%. L'escassa casuística no permet fer comparacions.
- En la leucèmia limfàtica crònica, l'SR5a ha estat del 82,2%, amb una millora constant partint de 66,7%, i se situa a la part alta respecte a Europa.

5.3 A 31 de desembre de 2004, la prevalença del limfoma de Hodgkin és de 233 casos, limfoma no hodgkinià 652, mieloma múltiple 116, leucèmia limfàtica aguda 66 i leucèmia limfàtica crònica 158. La seva projecció per al 31 de desembre de 2010 ha estat per al limfoma de Hodgkin de 285, limfoma no hodgkinià 768, mieloma múltiple 140, leucèmia limfàtica aguda 81 i leucèmia limfàtica crònica 164.

5.4 Per als cinc grups de neoplàsies limfoides, els principals índexs de qualitat han estat els següents: %DCO: 0-4,2%; %VH: 93,2-100%; %SE: 0-0,6%. Aquests resultats, juntament amb un quocient M/I que expressa coherència, estan dintre dels estàndards recomanats i són comparables amb els registres de qualitat contrastada.

5.5 El 84% dels limfomes no hodgkinians han pogut ser reclassificats segons 29 categories corresponents a la classificació de l'OMS i, posteriorment, s'han agrupat en 12 entitats relacionades. La comparació internacional de les 7 entitats més destacables mostra una distribució molt similar a la de l'Europa continental.

5.6 Els limfomes no hodgkinians extraganglionars suposen una tercera part de la casuística durant el darrer quinquenni. La seva distribució topogràfica és consistent amb les dades dels països del món occidental.

5.7 L'evolució temporal de la incidència dels limfomes no hodgkinians per grups d'edat i també la proporció de localitzacions extranodals es correlacionen amb l'epidèmia de la sida.

5.8 El limfoma de Hodgkin i el limfoma no hodgkinià mostren un patró occidentalitzat de la incidència. La corba d'edat és característica per al limfoma de Hodgkin. Les taxes elevades i l'evolució temporal ho són per al limfoma no hodgkinià. En ambdós casos, les característiques histològiques són pròpies d'aquest patró. El mieloma i les leucèmies limfàtiques, a més de les limitacions en la comparabilitat, no mostren per si mateixes patrons epidemiològics característics.

5.9 A excepció de la relació sida-LNH, no es poden establir altres hipòtesis etiològiques per a cap de les cinc malalties a partir d'aquest estudi. En general, no hi ha estudis analítics amb conclusions definitives que permetin inferir implicacions causals rellevants. A més a més, en el limfoma de Hodgkin, la corba d'incidència per edat i la predominança histològica de l'esclerosi nodul·lar va en contra d'una relació causal amb el virus d'Epstein-Barr, és el mateix que succeeix en els països occidentals.

5.10 Les hipòtesis formulades estan avalades per les conclusions 1, 5, 6 i 8 (hipòtesi A), 2 (hipòtesi B) i 7 (hipòtesi C).

Bibliografia

ADAMSON, P., BRAY, F., COSTANTINI, A. S., TAO, M. H., WEIDERPASS, E. i ROMAN, E. (2007). Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur.J Cancer, 43,* 391-401.

AISENBERG, A. C. (1991). Hodgkin's disease. Dins A.C. Aisenberg (ed.), *Malignant Lymphoma: Biology, Natural History and Treatment* (p. 1-86). Filadèlfia: Lea & Febirger.

ALEXANDER, D. D., MINK, P. J., ADAMI, H. O., COLE, P., MANDEL, J. S., OKEN, M. M. *et alii* (2007). Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int.J Cancer, 120*, supl. 12, 40-61.

ALEXANIAN, R., HAUT, A., KHAN, A. U., LANE, M., MCKELVEY, E. M., MIGLIORE, P. J. *et alii* (1969). Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA, 208,* 1680-1685.

ALLEMANI, C., SANT, M., DE, A. R., MARCOS-GRAGERA, R. i COEBERGH, J. W. (2006). Hodgkin disease survival in Europe and the U.S.: prognostic significance of morphologic groups. *Cancer, 107,* 352-360.

ALPERT, L. K. (1947, febrer). *Bulletin of U.S.Army Medical Department, VII,* 187-194.

ALTIERI, A., CHEN, B., BERMEJO, J. L., CASTRO, F. i HEMMINKI, K. (2006). Familial risks and temporal incidence trends of multiple myeloma. *Eur.J Cancer, 42,* 1661-1670.

ANDERSON, J. R., ARMITAGE, J. O. i WEISENBURGER, D. D. (1998). Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann.Oncol, 9,* 717-720.

ANDREONE, P., GRAMENZI, A., LORENZINI, S., BISELLI, M., CURSARO, C., PILERI, S. *et alii* (2003). Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch.Intern.Med, 163,* 1997-2004.

ANNINO, L., VEGNA, M. L., CAMERA, A., SPECCHIA, G., VISANI, G., FIORITONI, G. *et alii* (2002). Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood, 99,* 863-871.

ARICO, M., BARUCHEL, A., BERTRAND, Y., BIONDI, A., CONTER, V., EDEN, T. *et alii* (2005). The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palerm, Itàlia, gener 29--30, 2005. *Leukemia, 19,* 1145-1152.

ARMITAGE, J. O. i WEISENBURGER, D. D. (1998). New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol, 16,* 2780-2795.

AXELSON, O., FREDRIKSON, M., AKERBLOM, G. i HARDELL, L. (2002). Leukemia in childhood and adolescence and exposure to ionizing radiation in homes built from uranium-containing alum shale concrete. *Epidemiology, 13,* 146-150.

BERRINO, F., SANT, M., VERDECCHIA, A., CAPOCACCIA, R., HAKULINEN, T. i ESTEVE, J. (1995). *Survival of Cancer Patients in Europe. The EUROCARE Study*. Lió: IARC Scientific Publication, 132.

BERRINO, F., CAPOCACCIA, R., ESTEVE, J., GATTA, G., HAKULINEN, T., MICHELI, A. *et alii* (1999). *Survival of Cancer Patients in Europe. The EUROCARE-2 Study*. Lió: IARC Scientific Publication, 151.

BERRINO, F., CAPOCACCIA, R., COLEMAN, M. P., ESTEVE, J., GATTA, G., HAKULINEN, T. *et alii* (2003). Survival of Cancer Patients in Europe: the EUROCARE-3 Study. *Ann.Oncol, 14*.

BERRINO, F., DE, A. R., SANT, M., ROSSO, S., BIELSKA-LASOTA, M., COEBERGH, J. W. *et alii* (2007). Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol, 8,* 773-783.

BEVAN, S., CATOVSKY, D., MAROSSY, A., MATUTES, E., POPAT, S., ANTONOVIC, P. *et alii* (1999). Linkage analysis for ATM in familial B cell chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia, 13,* 1497-1500.

BINET, J. L., AUQUIER, A., DIGHIERO, G., CHASTANG, C., PIGUET, H., GOASGUEN, J. *et alii* (1981). A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer, 48,* 198-206.

BLADÉ, J. (1991). Manifestaciones clínicas y biológicas del mieloma múltiple. Dins J. Bade (ed.), *Mieloma múltiple.* Barcelona: Ediciones Doyma.

BORRÀS, J. M., BORRAS, J., VILADIU, P. i BOSCH, F. X. (1997). *Epidemiologia i prevenció del càncer a Catalunya, 1975-1992*. Barcelona: Institut Català d'Oncologia.

BOSETTI, C., BERTUCCIO, P., LEVI, F., LUCCHINI, F., NEGRI, E. i LA VECCHIA, C. (2008). Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann.Oncol, 19,* 631-640.

BOSETTI, C., LEVI, F., FERLAY, J., LUCCHINI, F., NEGRI, E. i LA VECCHIA, C. (2009). The recent decline in mortality from Hodgkin lymphomas in central and eastern Europe. *Ann.Oncol, 20,* 767-774.

BRESLOW, N. E. i DAY, N. E. (1987). *Statistical methods in cancer research.* Lió: International Agency for Research on Cancer.

BRUNET, J., GUTIERREZ-ENRIQUEZ, S., TORRES, A., BEREZ, V., SANJOSE, S., GALCERAN, J. *et alii* (2008). ATM germline mutations in Spanish early-onset breast cancer patients negative for BRCA1/BRCA2 mutations. *Clin Genet., 73,* 465-473.

BURKITT, D. (1958). A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg., 46,* 218-223.

CANELLOS, G. P., ANDERSON, J. R., PROPERT, K. J., NISSEN, N., COOPER, M. R., HENDERSON, E. S. *et alii* (1992). Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N.Engl.J Med, 327,* 1478-1484.

CAPOCACCIA, R. i DE ANGELIS, R. (1997). Estimating the completeness of prevalence based on cancer registry data. *Stat Med, 16,* 425-440.

CAPOCACCIA, R., COLONNA, M., CORAZZIARI, I., DE ANGELIS, R., FRANCISCI, S., MICHELI, A. *et alii* (2002). Measuring cancer prevalence in Europe: the EUROPREVAL project. *Ann.Oncol, 13,* 831-839.

CARBONE, P. P., KAPLAN, H. S., MUSSHOFF, K., SMITHERS, D. W. i TUBIANA, M. (1971). Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res., 31,* 1860-1861.

CARTWRIGHT, R. A., GURNEY, K. A. i MOORMAN, A. V. (2002). Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol, 118,* 1071-1077.

CATOVSKY, D., RICHARDS, S., MATUTES, E., OSCIER, D., DYER, M. J., BEZARES, R. F. *et alii* (2007). Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet, 370,* 230-239.

CATTORETTI, G., CHANG, C. C., CECHOVA, K., ZHANG, J., YE, B. H., FALINI, B. *et alii* (1995). BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells. *Blood, 86,* 45-53.

CERHAN, J. R., HABERMANN, T. M., VACHON, C. M., PUTNAM, S. D., ZHENG, W., POTTER, J. D. *et alii* (2002). Menstrual and reproductive factors and risk of non-Hodgkin lymphoma: the Iowa women's health study (United States). *Cancer Causes Control, 13,* 131-136.

CESARMAN, E., CHANG, Y., MOORE, P. S., SAID, J. W. i KNOWLES, D. M. (1995). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N.Engl.J Med, 332,* 1186-1191.

CHANG, E. T., SMEDBY, K. E., HJALGRIM, H., SCHOLLKOPF, C., PORWIT-MACDONALD, A., SUNDSTROM, C. *et alii* (2005a). Medication use and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol., 162,* 965-974.

CHANG, E. T., HJALGRIM, H., SMEDBY, K. E., AKERMAN, M., TANI, E., JOHNSEN, H. E. *et alii* (2005b). Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J Natl Cancer Inst., 97,* 210-218.

CLARKE, C. A. i GLASER, S. L. (2002). Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. *Cancer, 94,* 2015-2023.

CLEGHORN, F. R., MANNS, A., FALK, R., HARTGE, P., HANCHARD, B., JACK, N. *et alii* (1995). Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst., 87,* 1009-1014.

CLL Trialists' Collaborative Group (1999). Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst., 91,* 861-868.

Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H., Bouabdallah, R. *et alii* (2002). CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N.Engl.J Med, 346,* 235-242.

Coleman, M. P., Esteve, J., Damiecki, P., Arslan, A. i Renard, H. (1993). *Trends in cancer incidence and mortality*. Lió: IARC Scientific Publication.

Coleman, M. P., Quaresma, M., Berrino, F., Lutz, J. M., De Angelis, R., Capocaccia, R. *et alii* (2008). Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol, 9,* 730-756.

Corazziari, I., Quinn, M. i Capocaccia, R. (2004). Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur.J Cancer, 40,* 2307-2316.

Correa, P. i O'Conor, G. T. (1971). Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int.J Cancer, 8,* 192-201.

Cosset, J. M., Henry-Amar, M., Meerwaldt, J. H., Carde, P., Noordijk, E. M., Thomas, J. *et alii* (1992). The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur.J Cancer, 28A,* 1847-1850.

Curado, M. P., Edwards, B., Shin, H. R., Storm, H. H., Ferlay, J., Heanue, M. *et alii* (Eds.). (2007). *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. IX. Lió: IARC Scientific Publications, 160.

Cutler, S. J. i Ederer, F. (1958). Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic.Dis., 8,* 699-712.

Dana, B. W., Dahlberg, S., Miller, T. P., Hartsock, R. J., Balcerzak, S., Coltman, C. A. *et alii* (1990). m-BACOD treatment for intermediate- and high-grade malignant lymphomas: a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol, 8,* 1155-1162.

Day, N. E. (1982). Cumulative rate and cumulative risk. Dins J. Whaterhouse, C. Muir, K. Shanmugaratnam, i J. Powell (ed.), *Cancer*

Incidence in Five Continents. Vol. IV. Lió: International Agency for Research on Cancer.

De Roos, A. J. (2006). Multiple mieloma. Dins D. Schottenfeld i J. F. Fraumeni (ed.), *Cancer Epidemiology and Prevention* (3a ed.). NovaYork: Oxford University Press.

De Vita, V. T., Jr., Serpick, A. A. i Carbone, P. P. (1970). Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann.Intern.Med, 73,* 881-895.

Devesa, S. S. i Fears, T. (1992). Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res., 52,* 5432s-5440s.

Dick, F. R., Van Lier, S., Banks, P., Frizzera, G., Witrak, G., Everett, G. *et alii* (1985). Comparison of methods of recording subclasses of non-Hodgkin's lymphoma for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol., 122,* 542.

Dick, F. R., VanLier, S. F., McKeen, K., Everett, G. D. i Blair, A. (1987). Nonconcurrence in abstracted diagnoses of non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst., 78,* 675-678.

Diehl, V., Stein, H., Hummel, M., Zollinger, R. i Connors, J. M. (2003*a*). Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology.Am Soc Hematol. Educ.Program.,* 225-247.

Diehl, V., Franklin, J., Pfreundschuh, M., Lathan, B., Paulus, U., Hasenclever, D. *et alii* (2003*b*). Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N.Engl.J Med, 348,* 2386-2395.

Diehl, V., Brillant, C., Engert, A., Mueller, R. P., Mueller-Hermelink, H. K., Hermann, R. *et alii* (2005). HD10: Investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma. Interim analysis of a randomized trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG) (abstract 6506). ASCO Annual Meeting Proceedings 23[16s].

Dohner, H., Stilgenbauer, S., Benner, A., Leupolt, E., Krober, A., Bullinger, L. *et alii* (2000). Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N.Engl.J.Med., 343,* 1910-1916.

Dores, G. M., Anderson, W. F., Curtis, R. E., Landgren, O., Ostroumova, E., Bluhm, E. C. *et alii* (2007). Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br.J Haematol., 139,* 809-819.

Dreyling, M., Forstpointner, R., Gramatzki, M., Böck, H., Hänel, M., Seymour, J. *et alii* (2006). Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immunochemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: Final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). (Abstract 7502). In *ASCO Annual Meeting* (p. 7502).

Duggan, D. B., Petroni, G. R., Johnson, J. L., Glick, J. H., Fisher, R. I., Connors, J. M. *et alii* (2003). Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol, 21,* 607-614.

Durie, B. G. i Salmon, S. E. (1975). A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer, 36,* 842-854.

Durie, B. G. M. i Salmon, S. E. (1977). Multiple myeloma, macroglobulinemia and monoclonal gammopathies. Dins A. V. Hoffbrand, M. C. Brain i J. Hirschn (ed.), *Recent advances in haematology, 2* (p. 243-261). Edimburg: Churchill-Livingstone.

Ederer, F. i Heise, H. (1959). *The effect of eliminating deaths from cancer on general population survival rates, methodological note 11 end results evaluation section*.

Ederer, F., Axtell, L. M. i Cutler, S. J. (1961). The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst.Monogr, 6,* 101-121.

Ekstrom-Smedby, K. (2006). Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. *Acta Oncol, 45,* 258-271.

Eltom, M. A., Jemal, A., Mbulaiteye, S. M., Devesa, S. S. i Biggar, R. J. (2002). Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst., 94,* 1204-1210.

ENGELS, E. A., KATKI, H. A., NIELSEN, N. M., WINTHER, J. F., HJALGRIM, H., GJERRIS, F. *et alii* (2003). Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40. *J Natl Cancer Inst., 95,* 532-539.

ESTEVE, J., BENHAMOU, E. i RAYMOND, L. (1994). *Descriptive Epidemiology* (p. 37-44). Lió: IARC Scientific Publication, 128.

EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) (2005). ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease. *Ann.Oncol., 16,* supl. 1, i54-i55.

FACON, T., MARY, J. Y., HULIN, C., BENBOUBKER, L., ATTAL, M., PEGOURIE, B. *et alii* (2007). Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet, 370,* 1209-1218.

FEDERICO, M., BELLEI, M., MARCHESELLI, L., LUMINARI, S., LOPEZ-GUILLERMO, A., VITOLO, U. *et alii* (2009). Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol, 27,* 4555-4562.

FERLAY, J., BRAY, P., PISANI, P. i PARKIN, D. M. (ed.). (2001). *Cancer IAfRo Globocan. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lió: IARC Press.

FERRI, C., CARACCIOLO, F., ZIGNEGO, A. L., LA, C. L., MONTI, M., LONGOMBARDO, G. *et alii* (1994). Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol, 88,* 392-394.

FISHER, R. I., GAYNOR, E. R., DAHLBERG, S., OKEN, M. M., GROGAN, T. M., MIZE, E. M. *et alii* (1993). Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J Med, 328,* 1002-1006.

FOUSSARD, C., MOUNIER, N., VAN HOOF, A., DELWAIL, V., CASASNOVAS, O., DECONINCK, E. *et alii* (2006). Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-Interferon in follicular lymphoma (FL) patients (pts). ASCO Meeting Abstracts 24, 7508.

FRIEDBERG, J. W. (2008). Non Hodgkin's Lymphomas. Dins V.T. De Vita, T. S. Lawrence i S. A. Rosenberg (ed.), *Cancer. Principles and*

Practice of Oncology (8a ed., p. 2098-2143). Filadèlfia: Lippincott-Williams and Wilkins Publishers.

GALCERAN, J. (1998). Childhood Cancer Incidence in Tarragona, Spain. Dins D.M. Parkin, E. Kramárová, G. J. Draper, E. Masuyer, J. Michaelis, J. Neglia, S. Qureshi i C. A. Stiller (ed.), *International Childhood Cancer Incidence*. Lió: IARC Scientific Publication, 144.

GALCERAN, J., MARCOS-GRAGERA, R., SOLER, M., ROMAGUERA, A., AMEIJIDE, A., IZQUIERDO, A. *et alii* (2007). Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur.J Cancer, 43,* 1085-1091.

GALL, E. A. i MALLORY, T. B. (1942). Malignant Lymphoma: A Clinico-Pathologic Survey of 618 Cases. *Am J Pathol., 18,* 381-429.

GENERALITAT DE CATALUNYA SERVEI D'INFORMACIÓ I ESTUDIS DIRECCIÓ GENERAL DE RECURSOS SANITARIS DEPARTAMENT DE SALUT. (2010). *Anàlisi de la mortalitat a Catalunya*. Recuperat a 2010, des de <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir1932/>.

GILBERT, R. (1939). Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis): anatomic and clinical foundations; governing principles; results. *AJR Am J Roentgenol., 41,* 198-241.

GLASER, S. L., LIN, R. J., STEWART, S. L., AMBINDER, R. F., JARRETT, R. F., BROUSSET, P. *et alii* (1997). Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data. *Int.J Cancer, 70,* 375-382.

GLASER, S. L., CLARKE, C. A., GULLEY, M. L., CRAIG, F. E., DIGIUSEPPE, J. A., DORFMAN, R. F. *et alii* (2003). Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998. *Cancer, 98,* 300-309.

GOLDIN, L. R., PFEIFFER, R. M., GRIDLEY, G., GAIL, M. H., LI, X., MELLEMKJAER, L. *et alii* (2004). Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer, 100,* 1902-1908.

GONZALEZ, J. R., MORENO, V., MARIA, B. J., BORRAS, J., GALCERAN, J., GRANENA, A. *et alii* (2001). Incidence and survival of leukemias according to the different histologic subsets, in Tarragona, Spain, between 1980-1994. *Med.Clin. (Barc.), 116,* 174-178.

GÓMEZ-CODINA, J. (2002). Estadificación de los linfomas. Dins J. Gómez-Codina (ed.), *Linfomas B y T: Biología, clínica y tratamiento 2* (p. 231-254). Madrid: Nova Sidonia.

GREENLAND, S., SHEPPARD, A. R., KAUNE, W. T., POOLE, C. i KELSH, M. A. (2000). A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology, 11,* 624-634.

GREIPP, P. R., SAN, M. J., DURIE, B. G., CROWLEY, J. J., BARLOGIE, B., BLADE, J. *et alii* (2005). International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol, 23,* 3412-3420.

GREVER, M. R., LUCAS, D. M., DEWALD, G. W., NEUBERG, D. S., REED, J. C., KITADA, S. *et alii* (2007). Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol, 25,* 799-804.

GROVES, F. D., LINET, M. S., TRAVIS, L. B. i DEVESA, S. S. (2000). Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst., 92,* 1240-1251.

GUMÀ, J., RUBIO, J., MASIP, C., ALVARO, T. i BORRÀS, J. L. (1998). Aggressive bowel lymphoma in a patient with intestinal lymphangiectasia and widespread viral warts. *Ann.Oncol, 9,* 1355-1356.

GURNEY, K. A. i CARTWRIGHT, R. A. (2002). Increasing incidence and descriptive epidemiology of extranodal non-Hodgkin lymphoma in parts of England and Wales. *Hematol.J., 3,* 95-104.

GUTENSOHN, N. i COLE, P. (1981). Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N.Engl.J Med, 304,* 135-140.

HAKULINEN, T. (1982). Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics, 38,* 933-942.

HAKULINEN, T. i ABEYWICKRAMA, K. H. (1985). A computer program package for relative survival analysis. *Comput Methods Programs Biomed., 19,* 197-207.

HAMILTON-DUTOIT, S. J., RAPHAEL, M., AUDOUIN, J., DIEBOLD, J., LISSE, I., PEDERSEN, C. *et alii* (1993). In situ demonstration of Epstein-Barr

virus small RNAs (EBER 1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas: correlation with tumor morphology and primary site. *Blood, 82,* 619-624.

HARRIS, N. L., JAFFE, E. S., STEIN, H., BANKS, P. M., CHAN, J. K., CLEARY, M. L. *et alii* (1994). A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood, 84,* 1361-1392.

HARRIS, N. L., JAFFE, E. S., DIEBOLD, J., FLANDRIN, G., MULLER-HERMELINK, H. K., VARDIMAN, J. *et alii* (1999). World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J.Clin.Oncol., 17,* 3835-3849.

HARTAGE, P. i DEVESA, S. S. (1992). Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin's lymphoma incidence. *Cancer Res., 52,* 5566s-5569s.

HARTAGE, P. (2006). Non-Hodgkin Lymphoma. Dins D. Schottenfeld i J. F. Fraumeni (ed.), *Cancer Epidemiology and Prevention* (3a ed., p. 898-918). NovaYork: Oxford University Press.

HASENCLEVER, D. i DIEHL, V. (1998). A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N.Engl.J Med, 339,* 1506-1514.

HERMINE, O., LEFRERE, F., BRONOWICKI, J. P., MARIETTE, X., JONDEAU, K., ECLACHE-SAUDREAU, V. *et alii* (2002). Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N.Engl.J Med, 347,* 89-94.

HEROLD, M., HAAS, A., SROCK, S., NESER, S., AL ALI, K. H., NEUBAUER, A. *et alii* (2006). Addition of Rituximab to First-Line MCP (Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednisolone) Chemotherapy Prolongs Survival in Advanced Follicular Lymphoma - 4 Year Follow-Up Results of a Phase III Trial of the East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO#39) (abstract 484). *Blood*, 108[11].

HIDDEMANN, W., KNEBA, M., DREYLING, M., SCHMITZ, N., LENGFELDER, E., SCHMITS, R. *et alii* (2005*a*). Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for

patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (abstract 920). *Blood, 106,* 3725-3732.

Hiddemann, W., Forstpointner, R., Dreyling, M., Gramatzki, M., Bock, H. P., Haenel, M. *et alii* (2005*b*). Rituximab maintenance following a rituximab containing chemotherapy significantly prolongs the duration of response in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) (abstract 6527). In *ASCO Annual Meeting* (p. 566s).

Hiddemann, W., Hoster, E., Buske, C., Dreyling, M., Kneba, M., Hallek, M. *et alii* (2006). Rituximab Is the Essential Treatment Modality That Underlies the Significant Improvement in Short and Long Term Outcome of Patients with Advanced Stage Follicular Lymphoma - A 10 Year Analysis of GLSG Trials (abstract 483). *Blood,* 108[11].

Hirabayashi, Y. i Katanoda, K. (2008). Comparison of time trends in multiple myeloma incidence (1973-1997) in East Asia, Europe and United States, from Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IV-VIII. *Jpn.J Clin Oncol, 38,* 720-721.

Hjalgrim, H., Askling, J., Sorensen, P., Madsen, M., Rosdahl, N., Storm, H. H. *et alii* (2000). Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst., 92,* 1522-1528.

Hjalgrim, H., Askling, J., Rostgaard, K., Hamilton-Dutoit, S., Frisch, M., Zhang, J. S. *et alii* (2003). Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N.Engl.J Med, 349,* 1324-1332.

Hjalgrim, H., Rasmussen, S., Rostgaard, K., Nielsen, N. M., Koch-Henriksen, N., Munksgaard, L. *et alii* (2004). Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *J Natl Cancer Inst., 96,* 780-784.

Hjalgrim, H. i Engels, E. A. (2008). Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiological evidence. *J Intern.Med, 264,* 537-548.

Hochster, H., Weller, E., Gascoyne, R. D., Habermann, T. M., Gordon, L. I., Ryan, T. *et alii* (2009). Maintenance rituximab after cyclophos-

phamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol, 27,* 1607-1614.

Hockenbery, D. M., Zutter, M., Hickey, W., Nahm, M. i Korsmeyer, S. J. (1991). BCL2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci U.S.A, 88,* 6961-6965.

Hodgkin, T. (1832). On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. *Med-Chir Trans, 17,* 68-114.

Horning, S. J. (1993). Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin.Oncol, 20,* 75-88.

Horning, S. J., Hoppe, R. T., Breslin, S., Bartlett, N. L., Brown, B. W. i Rosenberg, S. A. (2002). Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol, 20,* 630-637.

Hu, S., Ma, F., Collado-Mesa, F. i Kirsner, R. S. (2004). Ultraviolet radiation and incidence of non-Hodgkin's lymphoma among Hispanics in the United States. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev., 13,* 59-64.

Institut d'Estadística de Catalunya (1992). *Cens de Població 1991.* Vol. 3. *Estructura de la població: sexe, edat i estat civil*. Barcelona: Generalitat de Catalunya.

Institut d'Estadística de Catalunya (2005). *Estimacions de població. 1986-2000. Dades intercensals*. Barcelona: Institut d'Estadística de Catalunya.

Institut d'Estadística de Catalunya (2006). *Cens de Població 2001.* Vol. 2. *Estructura de la població: sexe, edat i estat civil. Dades comarcals i municipals.* Barcelona.

Institut d'Estadística de Catalunya (2007). *Estimacions de població. 2001-2005. Dades postcensals*. Barcelona: Institut d'Estadística de Catalunya.

Institut d'Estadística de Catalunya (2009). *Projeccions de població 2021-2041 (base 2008). Principals resultats.* Barcelona: Generalitat de

Catalunya. Recuperat a 2009, des de <http://www.idescat.cat/cat/idescat/publicacions/cataleg/pdfdocs/pp2021-2041pr.pdf>.

Instituto Nacional de Estadística (1984). *Censo de población 1981*. Tomo III. *Resultados provinciales. Características de población. Tarragona.* Madrid.

International Agency for Research on Cancer (IARC), International Association of Cancer Registries (IACR) i European Network of Cancer Registries (ENCR) (2004). *International Rules for Multiple Primary Cancers (ICD-O). Internal Report N. 2004/02*. (3a ed.) Lió: IARC Press.

Jaffe, E. S., Harris, N. L., Stein, H. *et alii* (2001). *World Health Organisation Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lió: IARC Press.

Jarrett, R. F. i MacKenzie, J. (1999). Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Semin. Hematol., 36,* 260-269.

Jarrett, R. F. (2003). Risk factors for Hodgkin's lymphoma by EBV status and significance of detection of EBV genomes in serum of patients with EBV-associated Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma, 44,* supl. 3, S27-S32.

Jensen, O. M., Parkin, D. M., Maclennan, R., Muir, C. S. i Skeet, R. G. (1982). *Cancer Registration: Principles and Methods*. Lió: IARC Scientific Publication, 95.

Judde, J. G., Lacoste, V., Briere, J., Kassa-Kelembho, E., Clyti, E., Couppie, P. *et alii* (2000). Monoclonality or oligoclonality of human herpesvirus 8 terminal repeat sequences in Kaposi's sarcoma and other diseases. *J Natl Cancer Inst., 92,* 729-736.

Kaplan, E. L. (1958). Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc., 53,* 457-464.

Kaplan, H. S. (1962). The radical radiotherapy of regionally localized Hodgkin's disease. *Radiology, 78,* 553-561.

Karunanayake, C. P., McDuffie, H. H., Dosman, J. A., Spinelli, J. J. i Pahwa, P. (2008). Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma: Canadian case-control study. *Environ. Health, 7,* 44.

Kebriaei, P. (2008). Management of acute leukemias. Dins V. T.De Vita, T. S. Lawrence i S. A. Rosenberg (ed.), *Cancer. Principles and Practice of Oncology* (8a ed., p. 2232-2265). Filadèlfia: Lippincott-Williams and Wilkins Publishers.

Keegan, T. H., McClure, L. A., Foran, J. M. i Clarke, C. A. (2009). Improvements in survival after follicular lymphoma by race/ethnicity and socioeconomic status: a population-based study. *J.Clin. Oncol., 27,* 3044-3051.

Khalidi, H. S., Lones, M. A., Zhou, Y., Weiss, L. M. i Medeiros, L. J. (1997). Detection of Epstein-Barr virus in the L & H cells of nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: report of a case documented by immunohistochemical, in situ hybridization, and polymerase chain reaction methods. *Am J Clin Pathol., 108,* 687-692.

Killebrew, D. i Shiramizu, B. (2004). Pathogenesis of HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Curr.HIV.Res., 2,* 215-221.

Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J. i Midthune, D. N. (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. Med, 19,* 335-351.

King, P. D., Wilkes, J. D. i az-Arias, A. A. (1998). Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lab Haematol, 20,* 107-110.

Klein, U., Kuppers, R. i Rajewsky, K. (1997). Evidence for a large compartment of IgM-expressing memory B cells in humans. *Blood, 89,* 1288-1298.

Klimo, P. i Connors, J. M. (1985). MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann.Intern.Med, 102,* 596-602.

Koreth, J., Cutler, C. S., Djulbegovic, B., Behl, R., Schlossman, R. L., Munshi, N. C. *et alii* (2007). High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol.Blood Marrow Transplant., 13,* 183-196.

Kristinsson, S. Y., Landgren, O., Dickman, P. W., Derolf, A. R. i Bjorkholm, M. (2007). Patterns of survival in multiple myeloma:

a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol, 25,* 1993-1999.

Kumar, A., Kharfan-Dabaja, M. A., Glasmacher, A. i Djulbegovic, B. (2009). Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst., 101,* 100-106.

Kundrat, H. (1893). Über Lympho-Sarkomatosis. *Wien Klin Wochenschr, 6,* 211-213-234-238.

Kyle, R. A., Therneau, T. M., Rajkumar, S. V., Larson, D. R., Plevak, M. F. i Melton, L. J., III (2004). Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: Trend over 6 decades. *Cancer, 101,* 2667-2674.

La Vecchia, C., Bosetti, C., Lucchini, F., Bertuccio, P., Negri, E., Boyle, P. *et alii* (2009). Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann. Oncol*.

Landgren, O., Linet, M. S., McMaster, M. L., Gridley, G., Hemminki, K. i Goldin, L. R. (2006). Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study. *Int.J Cancer, 118,* 3095-3098.

Lehtinen, T., Lumio, J., Dillner, J., Hakama, M., Knekt, P., Lehtinen, M. *et alii* (1993). Increased risk of malignant lymphoma indicated by elevated Epstein-Barr virus antibodies--a prospective study. *Cancer Causes Control, 4,* 187-193.

Lenhoff, S., Hjorth, M., Turesson, I., Westin, J., Gimsing, P., Wisloff, F. *et alii* (2006). Intensive therapy for multiple myeloma in patients younger than 60 years. Long-term results focusing on the effect of the degree of response on survival and relapse pattern after transplantation. *Haematologica, 91,* 1228-1233.

Lennert, K., Mohri, N., Stein, H. i Kaiserling, E. (1975). The histopathology of malignant lymphoma. *Br J Haematol, 31,* 193-203.

Leporrier, M., Chevret, S., Cazin, B., Boudjerra, N., Feugier, P., Desablens, B. *et alii* (2001). Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood, 98,* 2319-2325.

LEVINE, A. M., SADEGHI, S., ESPINA, B., TULPULE, A. i NATHWANI, B. (2002). Characteristics of indolent non-Hodgkin lymphoma in patients with type 1 human immunodeficiency virus infection. *Cancer, 94,* 1500-1506.

LINET, M. S., DEVESA, S. S. I MORGAN, G. J. (2006). The leukemias. Dins D. Schottenfeld i J. F. Fraumeni (ed.), *Cancer Epidemiology and Prevention* (3a ed., p. 841-871). NovaYork: Oxford University Press.

LISTER, T. A., CROWTHER, D., SUTCLIFFE, S. B., GLATSTEIN, E., CANELLOS, G. P., YOUNG, R. C. *et alii* (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol, 7,* 1630-1636.

LONGO, D. L., GLATSTEIN, E., DUFFEY, P. L., YOUNG, R. C., HUBBARD, S. M., URBA, W. J. *et alii* (1991). Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol, 9,* 906-917.

LOPEZ, J. J. (1984). Enfermedad de Hodgkin. Dins R. Rosell, J. J. Lopez, i P. Viladiu (ed.), *Manual de Oncología* (p. 175-205). Barcelona: Ediciones Toray, S.A.

LUDWIG, H., DURIE, B. G., BOLEJACK, V., TURESSON, I., KYLE, R. A., BLADE, J. *et alii* (2008). Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group. *Blood, 111,* 4039-4047.

LUKES, R. J. i COLLINS, R. D. (1974). Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer, 34,* supl. 503.

MACMAHON, B. (1957). Epidemiological evidence of the nature of Hodgkin's disease. *Cancer, 10,* 1045-1054.

MARAFIOTI, T., HUMMEL, M., FOSS, H. D., LAUMEN, H., KORBJUHN, P., ANAGNOSTOPOULOS, I. *et alii* (2000). Hodgkin and reed-sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood, 95,* 1443-1450.

MARCOS-GRAGERA, R., POLLÁN, M., CHIRLAQUE, M. D., GUMA, J., SANCHEZ, M. J. i GARAU, I. Attenuation of the epidemic increase in non-Hodgkin's lymphomas in Spain. *Ann.Oncol* (en premsa).

MARCUS, R., IMRIE, K., SOLAL-CELIGNY, P., CATALANO, J. V., DMOSZYNSKA, A., RAPOSO, J. C. *et alii* (2008). Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol, 26,* 4579-4586.

MARTINEZ-MAZA, O. i BREEN, E. C. (2002). B-cell activation and lymphoma in patients with HIV. *Curr.Opin.Oncol, 14,* 528-532.

MCCULLAGH, P. i NELDER, J. A. (1989). *Generalized linear models*. Londres: Chapman and Hall.

MCCUNNEY, R. J. (1999). Hodgkin's disease, work, and the environment. A review. *J Occup.Environ.Med, 41,* 36-46.

MCKELVEY, E. M., GOTTLIEB, J. A., WILSON, H. E., HAUT, A., TALLEY, R. W., STEPHENS, R. *et alii* (1976). Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer, 38,* 1484-1493.

MICHELI, A., MUGNO, E., KROGH, V., QUINN, M. J., COLEMAN, M., HAKULINEN, T. *et alii* (2002). Cancer prevalence in European registry areas. *Ann.Oncol, 13,* 840-865.

MILLER, T. P., DAHLBERG, S., WEICK, J. K., FILES, J. C., EYRE, H. J., PENDERGRASS, K. B. *et alii* (1990). Unfavorable histologies of non-Hodgkin's lymphoma treated with ProMACE-CytaBOM: a groupwide Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol, 8,* 1951-1958.

MILLER, T. P., DAHLBERG, S., CASSADY, J. R., ADELSTEIN, D. J., SPIER, C. M., GROGAN, T. M. *et alii* (1998). Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J Med, 339,* 21-26.

MILLER, T. P., LEBLANC, M., SPIER, C. M. *et alii* (2001). CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood*, 98, S742-S743.

Montanaro, F., Bray, F., Gennaro, V., Merler, E., Tyczynski, J. E., Parkin, D. M. *et alii* (2003). Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control, 14,* 791-803.

Montserrat, E., Sanchez-Bisono, J., Vinolas, N. i Rozman, C. (1986). Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br.J.Haematol., 62,* 567-575.

Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D. i Linet, M. S. (2006). Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood, 107,* 265-276.

Mueller, N., Evans, A., Harris, N. L., Comstock, G. W., Jellum, E., Magnus, K. *et alii* (1989). Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N.Engl.J Med, 320,* 689-695.

Mueller, N., Mohar, A., Evans, A., Harris, N. L., Comstock, G. W., Jellum, E. *et alii* (1991). Epstein-Barr virus antibody patterns preceding the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma. *Int.J Cancer, 49,* 387-393.

Muir, C. S. i Waterhouse, J. (1987). Comparability and quality of data: reliability of registration. Dins C. S. Muir, J. Watherhouse, T. Mack, J. Powell i S. Whelan (ed.), *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. V. Lió: IARC Scientific Publication, 88.

Musto, P. (2002). Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association. *Clin Lymphoma, 3,* 150-160.

Myeloma Trialists' Collaborative Group (1998). Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol, 16,* 3832-3842.

National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project (1982). *Cancer, 49,* 2112-2135.

Neiman, R. S., Cain, K., Ben, A. Y., Harrington, D., Mann, R. B. i Wolf, B. C. (1992). A comparison between the Rappaport Classification

and Working Formulation in cooperative group trials: the ECOG experience. *Hematol.Pathol., 6,* 61-70.

Nelson, R. A., Levine, A. M. i Bernstein, L. (2001). Reproductive factors and risk of intermediate- or high-grade B-Cell non-Hodgkin's lymphoma in women. *J Clin Oncol, 19,* 1381-1387.

Nogova, L., Reineke, T., Brillant, C., Sieniawski, M., Rudiger, T., Josting, A. *et alii* (2008). Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J.Clin.Oncol., 26,* 434-439.

Oksenhendler, E., Boulanger, E., Galicier, L., Du, M. Q., Dupin, N., Diss, T. C. *et alii* (2002). High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood, 99,* 2331-2336.

Orem, J., Otieno, M. W. i Remick, S. C. (2004). AIDS-associated cancer in developing nations. *Curr.Opin.Oncol, 16,* 468-476.

Organización Panamericana de la Salud (1977). *Clasificación Internacional de Enfermedades para la Oncología*. (1a ed.) Washington: OPS publicación científica, 345.

Organización Panamericana de la Salud (1978). *Clasificación Internacional de Enfermedades*. (9a revisió ed.) Washington: OPS publicación científica, 353.

Organización Panamericana de la Salud (1995). *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud.* (10a revisió ed.) Washington: OPS publicación científica, 554.

Organización Panamericana de la Salud (2003). *Clasificación International de Enfermedades para la Oncología*. (3a ed.) Washington: OPS publicación científica, 586.

Otieno, M. W., Remick, S. C. i Whalen, C. (2001). Adult Burkitt's lymphoma in patients with and without human immunodeficiency virus infection in Kenya. *Int.J Cancer, 92,* 687-691.

Parkin, D. M., Muir, C. S., Whelan, S. L., Gao, Y. T., Ferlay, J. i Powell, J. (ed.) (1992). *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. VI. Lió: IARC Scientific Publications, 120.

PARKIN, D. M., CHEN, V. W., FERLAY, J., GALCERAN, J., STORM, H. i WHELAN, S. (1994). *Comparability and Quality Control in Cancer Registration*. Lió: International Agency for Research on Cancer.

PARKIN, D. M., WHELAN, S. L., FERLAY, J., RAYMOND, L. i YOUNG, J. (ed.) (1997). *Cancer Incidence in Five Continents.* Vol. VII. Lió: IARC Scientific Publications, 143.

PARKIN, D. M., WHELAN, S. L., FERLAY, J., TEPPO, L. i THOMAS, D. B. (ed.) (2002). *Cancer Incidence in Five Continents.* Vol. VIII. Lió: IARC Scientific Publications, 155.

PARSONNET, J., HANSEN, S., RODRIGUEZ, L., GELB, A. B., WARNKE, R. A., JELLUM, E. *et alii* (1994). Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N.Engl.J Med, 330,* 1267-1271.

PENN, I. (2000). Some problems with posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation, 69,* 705-706.

PERCY, C., VAN HOLTEN, V. i MUIR, C. (1990). *International Classification of Diseases for Oncology* (2a ed.). Gènova: World Health Organization.

PFREUNDSCHUH, M., TRUMPER, L., KLOESS, M., SCHMITS, R., FELLER, A. C., RUBE, C. *et alii* (2004). Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood, 104,* 634-641.

PRESTON, D. L., KUSUMI, S., TOMONAGA, M., IZUMI, S., RON, E., KURAMOTO, A. *et alii* (1994). Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat.Res., 137,* S68-S97.

RAI, K. R., SAWITSKY, A., CRONKITE, E. P., CHANANA, A. D., LEVY, R. N. i PASTERNACK, B. S. (1975). Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood, 46,* 219-234.

RAI, K. R., PETERSON, B. L., APPELBAUM, F. R., KOLITZ, J., ELIAS, L., SHEPHERD, L. *et alii* (2000). Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N.Engl.J.Med., 343,* 1750-1757.

RAPPAPORT, H. (1966). Tumors of the hematopoietic system. In *Atlas of Tumor Pathology, Sect III, Fascicle 8* (p. 97-161). Washington: Armed Forces Institut of Pathology.

RASSENTI, L. Z., JAIN, S., KEATING, M. J., WIERDA, W. G., GREVER, M. R., BYRD, J. C. *et alii* (2008). Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood, 112,* 1923-1930.

RIFA, J. (1984). Linfomas no hodgkinianos. Dins R. Rosell, J. J. Lopez i P. Viladiu (ed.), *Manual de Oncología* (p. 207-225). Barcelona: Ediciones Toray, S.A.

ROLLAND-PORTAL, I., TAZI, M. A., MILAN, C., COUILLAULT, C. i CARLI, P. M. (1997). Non-Hodgkin's lymphoma: time trends for incidence and survival in Cote-d'Or, France. *Int.J Epidemiol., 26,* 945-952.

ROSENBERG, S. A., BOIRON, M., DEVITA, V. T., JR., JOHNSON, R. E., LEE, B. J., ULTMANN, J. E. *et alii* (1971). Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res., 31,* 1862-1863.

ROZMAN, C., MONTSERRAT, E., RODRIGUEZ-FERNANDEZ, J. M., AYATS, R., VALLESPI, T., PARODY, R. *et alii* (1984). Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood, 64,* 642-648.

RUEDA, A., MARQUEZ, A., GUMA, J., LLANOS, M., HERRERO, J., DE LAS NIEVES, M. A. *et alii* (2004). Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann.Oncol, 15,* 1798-1804.

RUEDA, A., SABIN, P., RIFA, J., LLANOS, M., GOMEZ-CODINA, J., LOBO, F. *et alii* (2008). R-CHOP-14 in patients with diffuse large B-cell lymphoma younger than 70 years: a multicentre, prospective study. *Hematol.Oncol, 26,* 27-32.

SAN MIGUEL, J. F., SCHLAG, R., KHUAGEVA, N. K., DIMOPOULOS, M. A., SHPILBERG, O., KROPFF, M. *et alii* (2008). Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N.Engl. J Med, 359,* 906-917.

SANDIN, S., HJALGRIM, H., GLIMELIUS, B., ROSTGAARD, K., PUKKALA, E. I ASKLING, J. (2006). Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Swe-

den, Denmark, and Finland from 1960 through 2003: an epidemic that was. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev., 15,* 1295-1300.

Sans-Sabrafen, J. i Buixó, J. (1984). Leucemias crónicas. Dins R. Rosell, J. J. Lopez i P. Viladiu (ed.), *Manual de Oncología* (p. 133-149). Barcelona: Ediciones Toray, S.A.

Sant, M., Aareleid, T., Berrino, F., Bielska, L. M., Carli, P. M., Faivre, J. *et alii* (2003). EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann.Oncol, 14,* supl. 5, v61-118.

Sant, M., Allemani, C., Santaquilani, M., Knijn, A., Marchesi, F. i Capocaccia, R. (2009). EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur.J Cancer, 45,* 931-991.

Santoro, A. i Bonadonna, G. (1979). Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother.Pharmacol., 2,* 101-105.

Santoro, A., Bonfante, V. i Bonadonna, G. (1982). Salvage chemotherapy with ABVD in MOPP-resistant Hodgkin's disease. *Ann. Intern.Med, 96,* 139-143.

Schroeder, J. C., Olshan, A. F., Baric, R., Dent, G. A., Weinberg, C. R., Yount, B. *et alii* (2002). A case-control study of tobacco use and other non-occupational risk factors for t(14;18) subtypes of non-Hodgkin's lymphoma (United States). *Cancer Causes Control, 13,* 159-168.

Segi, M. (1960). *Cancer Mortality for selected sites in 24 Countries (1950-57)*. Sendai (Japó): Tohoku University of Medicine.

Sehn, L. H., Donaldson, J., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K., Klasa, R. *et alii* (2005). Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol, 23,* 5027-5033.

Shanafelt, T. D., Geyer, S. M. i Kay, N. E. (2004). Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood, 103,* 1202-1210.

Solal-Celigny, P., Roy, P., Colombat, P., White, J., Armitage, J. O., rranz-Saez, R. *et alii* (2004). Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood, 104,* 1258-1265.

Solal-Celigny, P., Imrie, K., Belch, K., Robinson, K. S., Cunningham, D., Rueda, A. *et alii* (2005). Mabthera (Rituximab) Plus CVP Chemotherapy for First-Line Treatment of Stage III/IV Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Confirmed Efficacy with Longer Follow-Up (abstract 350) (p. 350).

Specht, L., Gray, R. G., Clarke, M. J. i Peto, R. (1998). Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol, 16,* 830-843.

Spina, M., Berretta, M. i Tirelli, U. (2003). Hodgkin's disease in HIV. *Hematol.Oncol Clin North Am, 17,* 843-858.

Spits, H., Lanier, L. L. i Phillips, J. H. (1995). Development of human T and natural killer cells. *Blood, 85,* 2654-2670.

Stansfeld, A. G., Diebold, J., Noel, H., Kapanci, Y., Rilke, F., Kelenyi, G. *et alii* (1988). Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet, 1,* 292-293.

Steliarova-Foucher, E., Kaatsch, P., Lacour, B., Pompe-Kirn, V., Eser, S., Miranda, A. *et alii* (2006). Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur.J Cancer, 42,* 1915-1951.

Stolte, M., Bayerdorffer, E., Morgner, A., Alpen, B., Wundisch, T., Thiede, C. *et alii* (2002). Helicobacter and gastric MALT lymphoma. *Gut, 50,* supl. 3, III19-III24.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute (2009). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. SEER Stat Fact Sheets. Hodgkin Limphoma*. Recuperat a 2009, des de <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute (2009). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005.*

SEER Stat Fact Sheets. Non-Hodgkin Lymphoma. Recuperat 2009, des de <http://seer.cancer.gov/statfacts/htlm/nhl.htlm>.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute (2009). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. SEER Stat Fact Sheets. Multiple Myeloma*. Recuperat a 2009, des de <http://seer.cancer.gov/statfacts/htlm/mulmy.htlm>.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute (2009). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. SEER Stat Fact Sheets. Acute Lymphocytic Leucemia.* Recuperat a 2009, des de <http://seer.cancer.gov/statfacts/htlm/alyl.htlm>.

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. National Cancer Institute (2009). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. SEER Stat Fact Sheets. Chronic Lymphocytic Leukemia.* Recuperat a 2009, des de <http://seer.cancer.gov/statfacts/htlm/clyl.htlm>.

Swenson, W. T., Wooldridge, J. E., Lynch, C. F., Forman-Hoffman, V. L., Chrischilles, E. i Link, B. K. (2005). Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J.Clin.Oncol., 23,* 5019-5026.

Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Thiele, J. *et alii* (2008). *World Health Organisation Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoids Tissues*. Lió: WHO Press.

Tam, C. S., O'Brien, S., Wierda, W., Kantarjian, H., Wen, S., Do, K. A. *et alii* (2008). Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood, 112,* 975-980.

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J Med, 329,* 987-994.

Tierens, A., Delabie, J., Michiels, L., Vandenberghe, P. i De Wolf-Peeters, C. (1999). Marginal-zone B cells in the human lymph node and spleen show somatic hypermutations and display clonal expansion. *Blood, 93,* 226-234.

Treggiari, M. M. i Weiss, N. S. (2004). Occupational asbestos exposure and the incidence of non-Hodgkin lymphoma of the gastrointestinal tract: an ecologic study. *Ann.Epidemiol., 14,* 168-171.

Tulpule, A. i Levine, A. (1999). AIDS-related lymphoma. *Blood Rev., 13,* 147-150.

Turesson, I., Velez, R., Kristinsson, S. Y. i Landgren, O. (2010). Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol, 28,* 830-834.

Tyczynski, J. E., Démaret, E. i Parkin, D. M. (2003). *Standards and guidelines for cancer registration in Europe. The ENCR recommendations*. Vol. 40. Lió: IARC Technical Publication.

Verdecchia, A., Francisci, S., Brenner, H., Gatta, G., Micheli, A., Mangone, L. *et alii* (2007). Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol, 8,* 784-796.

Verdonck, L. F., Notenboom, A., de Jong, D. D., MacKenzie, M. A., Verhoef, G. E., Kramer, M. H. *et alii* (2007). Intensified 12-week CHOP (I-CHOP) plus G-CSF compared with standard 24-week CHOP (CHOP-21) for patients with intermediate-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 trial of the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood, 109,* 2759-2766.

Viladiu, P. (1986). Registres de Càncer de Població. *Annals de Medicina, 72,* 2-3.

Virchow, R. (1863). *Die Krankhaften Geschwulste* (vol. 2., p. 728-738). Berlín: Hirchwald.

Vizcaino, A. P., Moreno, V., Bosch, F. X., Munoz, N., Barros-Dios, X. M., Borras, J. *et alii* (2000). International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int.J Cancer, 86,* 429-435.

Weiss, L. M., Strickler, J. G., Warnke, R. A., Purtilo, D. T. i Sklar, J. (1987). Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol., 129,* 86-91.

Weiss, L. M. (2000). Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. *Curr. Oncol Rep., 2,* 199-204.

Westergaard, T., Melbye, M., Pedersen, J. B., Frisch, M., Olsen, J. H. i Andersen, P. K. (1997). Birth order, sibship size and risk of Hodg-

kin's disease in children and young adults: a population-based study of 31 million person-years. *Int.J Cancer, 72,* 977-981.

ZENT, C. S., KYASA, M. J., EVANS, R. i SCHICHMAN, S. A. (2001). Chronic lymphocytic leukemia incidence is substantially higher than estimated from tumor registry data. *Cancer, 92,* 1325-1330.

ZHANG, Y., HOLFORD, T. R., LEADERER, B., BOYLE, P., ZAHM, S. H., FLYNN, S. *et alii* (2004a). Hair-coloring product use and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Connecticut. *Am J Epidemiol., 159,* 148-154.

ZHANG, Y., HOLFORD, T. R., LEADERER, B., BOYLE, P., ZAHM, S. H., OWENS, P. H. *et alii* (2004b). Blood transfusion and risk of non-Hodgkin's lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol., 160,* 325-330.

ZUCCA, E. I BERTONI, F. (2005). Another Piece of the MALT Lymphomas Jigsaw. *J Clin Oncol, 23,* 4832-4834.

ZUKERBERG, L. R., MEDEIROS, L. J., FERRY, J. A. i HARRIS, N. L. (1993). Diffuse low-grade B-cell lymphomas. Four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Clin Pathol., 100,* 373-385.

Es tracta d'un estudi epidemiològic de les neoplàsies limfoides a Tarragona. Es donen dades d'incidència, mortalitat, supervivència i prevalença en base poblacional de les 3.258 neoplàsies limfoides del Registre de Càncer de Tarragona durant el període 1980-2004. S'ha estudiat la tendència temporal de la incidència i la seva projecció a 2010 i 2015 per a cada grup de malalties. Els LNH s'han classificat histològicament d'acord amb la classificació de l'OMS de les neoplàsies hematològiques, i s'han establert comparacions internacionals. Les principals conclusions han estat que les neoplàsies limfoides a Tarragona mostren un patró epidemiològic occidentalitzat, amb una progressiva millora en la seva supervivència relativa, i que existeix, almenys parcialment, una relació temporal entre la epidèmia de la SIDA i la dels LNH

[p u b l i c a c i o n s]
urv